Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

VERHALTEN VON CITRAT, ISOCITRAT, α-KETOGLUTARAT UND DER ISOCITRATDEHYDROGENASE NACH TIEREXPERIMENTELLER VERBRENNUNG MIT 100°C UND 250°C

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
BEATE POLLERT
aus Stuttgart

1978

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

VERHALTEN VON CITRAT, ISOCITRAT, α-KETOGLUTARAT UND DER ISOCITRATDEHYDROGENASE NACH TIEREXPERIMENTELLER VERBRENNUNG MIT 100°C UND 250°C

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
BEATE POLLERT
aus Stuttgart

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller
(Professor Dr. L. Koslowski)
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Domres

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Einführung in das Thema der Arbeit	3
2.1.	Der Citratszyklus - seine Bedeutung im Intermediärstoffwechsel	3
2.2.	Darstellung der Stoffwechselsituation nach Verbrennungen - Ergebnisse anderer Autoren	6
3.	Material und Methoden	13
3.1.	Untersuchungsmaterial	13
3.2.	Setzen der Verbrennung	14
3.3.	Berechnung der Körperoberfläche	15
3.4.	Punktion	15
3.5.	Labormethoden	16
3.5.1.	Bestimmung der Citrat-Konzentration	17
3.5.2.	Bestimmung der Isocitrat-Konzentration	18
3.5.3.	Bestimmung der alpha-Ketoglutarat-Konzentration	19
3.5.4.	Bestimmung der Volumenaktivität der Isocitratdehydrogenase	19
4.	Ergebnisse	21
4.1.	Bemerkungen zur Statistik	21
4.1.1.	Mittelwert und Median	21
4.1.2.	Konfidenzbereich des Medians	22
4.1.3.	Ziel der Anwendung statistischer Methoden	23
4.1.4.	Der U-Test	23

		Seite
4.2.	Ergebnisse mit graphischer Darstellung	26
4.2.1.	Citrat	28
4.2.2.	Isocitrat	30
4.2.3.	alpha-Ketoglutarat	32
4.2.4.	ICDH	34
5.	Diskussion der Ergebnisse	36
5.1.	Mögliche Ursachen für festgestellte Konzentrationsänderungen der untersuchten Parameter	36
5.1.1.	Stoffwechselveränderungen	36
5.1.2.	Membranschaden, Autolyse	36
5.1.3.	Mikrozirkulationsstörungen	38
5.2.	Kurze Zusammenfassung der bisher in Tübingen ermittelten Ergebnisse (mit Schema)	44
5.3.	Eigene Untersuchungsergebnisse	45
5.3.1.	Citrat	47
5.3.2.	Isocitrat	47
5.3.3.	alpha-Ketoglutarat	49
5.3.4.	ICDH	50
6.	Zusammenfassung	53
7.	Anhang	55
7.1.	Tabellen der Einzelergebnisse und der statistischen Berechnungen	55
7.2.	Literaturverzeichnis	76

1. EINLEITUNG

Obwohl in den letzten Jahren und Jahrzehnten durch die moderne Schocktherapie, durch die Einführung der Antibiotika, durch intensive chirurgische Bemühungen und durch verbesserte Pflegemöglichkeiten die Letalitätsrate bei verschiedenen Krankheiten und Unfällen erheblich gesenkt werden konnte, ist die Prognose schwerer Verbrennungen noch immer sehr schlecht.
Der Ablauf der Verbrennungskrankheit ist bekannt und ihre Symptome und deren Zustandekommen werden von vielen Autoren beschrieben. (45,61,65,114)
Schock und Flüssigkeitsverlust können mit der modernen Infusionstherapie meist ausreichend bekämpft werden, oft tritt der Tod erst in der Spätphase durch eine Sepsis (trotz der heutigen Möglichkeiten der Antibiotikatherapie) oder durch eine Erschöpfung des Protein- und Energiehaushalts ein. (61,73,76,78,90) Der Grund für das häufige Fehlschlagen aller therapeutischen Bemühungen ist nicht bekannt.
Es wird eine "verminderte Resistenzlage" angeschuldigt (61); über deren Ursache und die Möglichkeiten sie zu verbessern gibt es jedoch keine genauen Angaben.
An der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen bestehen (in Teamarbeit unter Prof. Dr. L. Koslowski) intensive Forschungsbemühungen auf vielen Gebieten: Prävention von Verbrennungen, Toxinwirkung als auslösender Faktor für die Verbrennungskrankheit, chirur-

gische Behandlungsmöglichkeiten (Excision), Störungen der Mikrozirkulation im Verbrennungsschock und metabolische Veränderungen.

Die vorliegende Arbeit kann nur ein kleiner Beitrag zur Klärung der Stoffwechselsituation nach Verbrennungen sein. Meine Aufgabe war es, festzustellen, ob der Citratzyklus bei Verbrennungen eine Beeinträchtigung erfährt. Untersucht wurden die Konzentrationen von Citrat, Isocitrat und alpha-Ketoglutarat und die Aktivität der ICDH zu verschiedenen Zeiten nach einer 20%igen Verbrennung mit 100° C oder 250° C.

Mit der gleichen Versuchsanordnung bestimmte Herr Rösch (83) Fumarat, Malat und die MDH. Die beiden Arbeiten stehen in engem Zusammenhang und sollten auch zusammen betrachtet werden.

2. EINFÜHRUNG IN DAS THEMA DER ARBEIT

2.1. Der Citratzyklus - seine Bedeutung im Intermediärstoffwechsel -

(siehe dazu Schema Seite **41** , Tabelle der Abkürzungen Seite **42**)

Der Citratzyklus (auch Krebs-Zyklus oder Tricarbonsäurezyklus genannt) ist die "Drehscheibe" des Stoffwechsels, nicht nur für die Endoxidation der Nahrungsstoffe, sondern auch hinsichtlich der synthetischen Leistungen (55). In ihm laufen die Fäden des Fett-, Protein- und Kohlenhydratstoffwechsels zusammen.

Der (aerobe) Abbau der Kohlenhydrate sowie der Fette und einiger Aminosäuren liefert Acetyl-CoA. Dieses wird im Citratzyklus in 8 Schritten (a-h) in Kohlendioxid und Wasserstoff zerlegt. Unter Vermittlung der Citratsynthase kondensiert Acetyl-CoA mit Oxalacetat zu Citrat (a), welches dem Zyklus den Namen gegeben hat. Es folgt eine (reversible) Isomerisierung zu Isocitrat (b) und eine dehydrierende Decarboxylierung zu alpha-Ketoglutarat (c). Diese Reaktion wird von der Isocitratdehydrogenase (ICDH) katalysiert (79).

Alle Enzyme des Citratzyklus sind in die Ultrastruktur der Mitochondrien integriert, die ICDH (sowie auch die MDH) kommen nach übereinstimmender Meinung mehrerer Autoren auch im Plasma vor; über die genauen Eigenschaften des cytoplasmatischen und des mitochondrialen Enzyms herrscht jedoch anscheinend noch keine völlige Klarheit.

Setzt man die verschiedenen Angaben zusammen, so ergibt sich folgendes Bild: es gibt zwei Enzyme:

1.) Eine NAD-abhängige, streng intramitochondrial lokalisierte ICDH, welche (nach Meinung von Karlson (55) und Lehninger (68) Mn^{2+} oder Mg^{2+} als Cofaktor benötigt (nach Buddecke (24) allerdings nicht), durch ADP aktiviert, durch ATP und durch NADH gehemmt wird. Sie gibt den Wasserstoff an die Atmungskette weiter; Zwischenprodukte entstehen bei der Reaktion nicht.

2.) Ein NADP-abhängiges Enzym, welches sowohl in den Mitochondrien wie auch im Plasma vorkommt, Mn^{2+} oder Mg^{2+} benötigt und den Wasserstoff nicht direkt an die Atmungskette weitergibt, sondern ihn entweder für Synthesen verfügbar macht oder in einer Transhydrogenase-Reaktion auf NAD überträgt. Buddecke (24) gibt an, dass bei der Reaktion intermediär enzymgebundenes Oxalsuccinat entsteht; nach Lehninger (67,68) gibt es kein Zwischenprodukt. Letzterer vertritt auch die Ansicht, dass die NADP-katalysierte Reaktion reversibel sei, die NAD-katalysierte dagegen nicht.

In dieser Arbeit wurde die NADP-abhängige ICDH untersucht.

Das alpha-Ketoglutarat wird unter Einschaltung von Thiaminpyrophosphat und Liponsäure oxidativ zur aktiven Bernsteinsäure decarboyliert (d) und unter ATP-Gewinn in Succinat übergeführt (e). Es folgt eine reversible Dehydrierung (mit einem Flavoproteid) zu Fumarat (f) und eine ebenfalls umkehrbare H_2O-Anlagerung (g). Das dabei entstehende Malat wird zu Oxalacetat dehydriert (h).

Die Reaktion ist reversibel und wird durch die Malatdehydrogenase (MDH) katalysiert. NAD wirkt als Coenzym (79). Die Ausgangssubstanz ist somit regeneriert.

Das eingeschleuste Acetyl-CoA wurde unter Aufnahme von H_2O in 2 CO_2 und Coenzymgebundenen Wasserstoff zerlegt. Nach dessen Weiterleitung an die Atmungskette werden (in einer stufenweisen Oxidation und daran gekoppelter Phosphorylierung) pro NADH-gebundenen Wasserstoff drei, pro FADH-gebundenen Wasserstoff zwei ATP frei.
Der vollständige Abbau eines Acetyl-CoA liefert also 3 x 3 = 9 + 1 x 2 = 2 + 1 (Schritt e) = 12 ATP.
Neben seiner Rolle im Endabbau ist der Citratzyklus auch für Synthesen von Bedeutung: Oxalacetat und alpha-Ketoglutarat dienen als Vorläufer für die entsprechenden Aminosäuren. Aus dem Succinyl-CoA geht der Blutfarbstoff hervor. Fumarat steht in Beziehung zum Harnstoffzyklus. Oxalacetat ist Schlüsselsubstanz der Gluconeogenese.

Regulation des Citratzyklus:
Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Fließgleichgewicht. Der Stoffdurchsatz muß sich den Bedürfnissen des Organismus anpassen. Dies geschieht in erster Linie durch die Regulation der Enzymaktivitäten, wobei ADP, ATP undNADH als Effektoren wirken.
Von manchen Autoren wird die ICDH als Schrittmacherenzym des Citratzyklus angesehen (55). Sie wird durch ADP aktiviert, durch ATP und NADH gehemmt.
Nach Buddecke (24) scheint der Hauptfaktor bei der Regulation die Hemmung der Citrat-Synthase durch die mitochondriale

ATP-Konzentration zu sein.
Ist der Energieverbrauch (=ATP-Verbrauch) des Organismus erhöht, so steigen die Konzentrationen von ADP und anorganischem Phosphat. Über die Atmungskette wird vermehrt NADH und NADPH oxidiert und NAD und NADP freigesetzt und somit der Citratzyklus aktiviert. Da für die Schritte c,d und h NAD benötigt wird, funktioniert er nur in Verbindung mit der oxidativen Phosphorylierung in der Atmungskette, wobei das Coenzym regeneriert wird.
Die Konzentration von Oxalacetat kann zum begrenzenden Faktor werden, da ohne dieses Acceptormolekül die Einschleusung von Acetyl-CoA nicht möglich ist. Wird Oxalacetat anderweitig (z.B. bei gesteigerter Gluconeogenese) verbraucht, so kann der Citratzyklus lahmgelegt werden (24, 55, 79).

2.2. Darstellung der Stoffwechselsituation nach Verbrennungen - Ergebnisse anderer Autoren -

Nach ausgedehnten Verbrennungen besteht ein erhöhter Energie- und Kalorienbedarf (13,14,37), der Stoffwechsel ist gesteigert (30,60,82). Bei Patienten mit nur mässigen, umschriebenen Verbrennungen (15 - 20% der Körperoberfläche) findet sich diese Stoffwechselsteigerung allerdings nicht (30), während sie bei Ratten mit etwa 18%igen Verbrennungen in einer Umgebungstemperatur von 24°C (also Bedingungen, die etwa den unseren entsprechen) deutlich festzustellen ist (27). Für die Verdunstung von Wasser aus der grossen Wundfläche wird viel Energie benötigt (30,33,37), die erhöhte Stoff-

wechselrate muss jedoch noch andere Gründe haben, da sie auch nach Deckung der Wundfläche und damit Verhinderung der Verdunstung bestehen bleibt (113).

Die Ursache kann nach den Untersuchungen von Caldwell (26,27) und Cope (30) nicht in einer gesteigerten Schilddrüsentätigkeit liegen; für die Prognose der Überlebenschancen ist eine erhaltene Schilddrüsenfunktion jedoch bedeutsam (26).
Auf den Stress des Verbrennungstraumas reagiert der Organismus mit einer erhöhten Sekretion von Glucocorticoiden (16,44,65,95,111) und vermehrter Freisetzung von Katecholaminen (2,14,48,65). Diese Reaktion wird auch nach anderen Schockformen beobachtet.(41,93,105). Noradrenalin hat nur geringen Einfluss auf den Stoffwechsel, Adrenalin dagegen steigert den Grundumsatz, es hat glucogenolytische und lipolytische Wirkung.

Cortisol stellt dem Organismus auf Kosten von Eiweiss und Fett Kohlenhydrate zur Verfügung. Es hemmt die Bildung von Fettsäuren, steigert deren Abbau und induziert die Gluconeogenese. Der Proteinkatabolismus bewirkt eine Verminderung des Eiweissbestandes des Organismus mit Anstieg von Rest-Stickstoff und Aminosäurefraktion im Blut (79,96).
Das zum Teil antagonistisch wirkende Insulin (Hemmung der Lipolyse, der Gluconeogenese aus Aminosäuren und der Stickstoffausscheidung, Förderung der Protein- und Fettsynthese aus Kohlenhydraten (79,96)) wird nach Verbrennungen nur ungenügend freigesetzt, oder es zeigt keine ausreichende Wirkung (2,36,37,53,65).
Dieses lässt sich eventuell mit dem die Insulinsekretion

hemmenden, hohen Katecholaminspiegel erklären (25,75). Es ist unklar, ob die im Folgenden beschriebene Stoffwechselsituation ganz oder teilweise durch diese Hormoneinflüsse bedingt ist, oder ob andere Ursachen zugrunde liegen.

Die Stoffwechselsituation nach Verbrennungen wird beherrscht von einem erhöhten Energiebedarf einerseits (13,14,56,60,82) und einer zellulären Hypoxie (verursacht durch Mikrozirkulationsstörungen) andererseits (32,45,81,89,116).
Der Versuch, den Kalorienbedarf zu decken, resultiert in einer gesteigerten Lipolyse mit einem erhöhten Fettsäurespiegel im Blut (2,13,14,15,32,35). Auch das beim Fettsäureabbau entstehende Acetyl-CoA steigt an (32).

Es hat 3 Möglichkeiten zur Weiterreaktion:

1. Kondensation mit Oxalacetat zu Citrat und damit Abbau über den Citratzyklus.
2. Carboxylierung zu Malonyl-CoA und damit Resynthese von Fettsäuren.
3. Bildung von Ketonkörpern über den HMG-Zyklus (79).

ad 1: Diese Reaktion ist bei Verbrennungen (32,34,37) und anderen Schockformen (8,51,101,103) gehemmt. Nach Srere (98) gibt es 3 Enzyme, die diesen Schritt katalysieren: 1. Citritase (benötigt 2-wertiges Metall als Cofaktor): Citrat $\rightleftharpoons$ Acetat + Oxalacetat. 2. Citratsynthase: Citrat + CoA + $H^+ \rightleftharpoons$ Acetyl-CoA + Oxalacetat + H_2O. 3. Citrat cleavage enzyme (benötigt 2-wertiges Metall): Citrat + CoA + ATP $\rightleftharpoons$ Acetyl-CoA +

Oxalacetat + ADP + P. Diese Enzyme liegen im Cytoplasma und in den Mitochondrien in unterschiedlicher Konzentration vor. (Welches dieser 3 Doleček (34,37) als "condensing enzyme" bezeichnet, oder ob er alle zusammen damit meint, ist nicht festzustellen.) Auch ein (relativer) Mangel an Oxalacetat durch die im Schock gesteigerte Gluconeogenese (Steigerung bestätigt durch 41,56,93) wäre als Ursache für einen Acetyl-CoA Anstau denkbar (7,54).

ad 2: Die Acetyl-CoA-Carboxylase, das Schrittmacherenzym der Fettsäuresynthese, wird durch langkettige Acyl-CoA Derivate (welche beim Fettsäureabbau auftreten) gehemmt (18) und durch hohe Citrat-Konzentrationen aktiviert (54). Wie vorstehend ausgeführt, ist jedoch die Bildung von Citrat bei Verbrennungen verlangsamt, es ist also eine niedere Citrat-Konzentration anzunehmen (was durch die vorliegenden Untersuchungen bestätigt wurde).
Das vermehrt anfallende Acetyl-CoA kann demnach auch nicht durch Carboxylierung in Malonyl-CoA überführt und damit wieder zu Fettsäuren aufgebaut werden.

ad 3: Da die beiden ersten Metabolisierungswege gehemmt sind, ist eine gesteigerte Ketogenese zu erwarten, welche auch nach Verbrennungen (32) und anderen Schockformen (8,17,41,105) beschrieben wird. Dies steht in Einklang mit den Aussagen Wielands (108), welcher angibt, dass eine hohe Fettsäureoxidation eine stärkere Hydrierung des NAD-Systems mit einer Drosselung

des Citratzyklus bedeutet und Acetyl-CoA folglich zur Ketonkörperbildung dient.

Neben einer vermehrten Lipolyse finden sich im Schock auch ein beschleunigter Proteinkatabolismus (41,72,91,105) mit Anstieg der Aminosäuren im Plasma (72,94,105) und eine gesteigerte Glycogenolyse (19,65,72).

Nach Verbrennungen (3,65) und anderen Schockformen (12,41, 72,102) tritt eine initiale Hyperglycämie auf, welche bei schweren Krankheitsbildern wegen einer Erschöpfung der Glycogenreserven (nachgewiesen von 19) früher oder später in eine Hypoglycämie übergeht (12,41,72 bei Schock allgemein, 52 bei Verbrennung).

Als Ursache der Hyperglycämie muss neben der gesteigerten Glycogenolyse auch der nach Verbrennung auftretende Insulinmangel in Betracht gezogen werden.

Der grosse Energiebedarf bedingt einen hohen Glucoseverbrauch, da wegen der vorliegenden Hypoxie (32,45,81,89, 116) die Oxidation des Pyruvats zu Acetyl-CoA gehemmt ist (6,92,94,105 bei Schock, 32 bei Verbrennung) und somit der vollständige Abbau über den Citratzyklus (welcher unter Vermittlung der Atmungskette 38 ATP pro Mol Glucose liefert) nicht stattfinden kann. Unter anaeroben Bedingungen wird aus Pyruvat Lactat gebildet, welches sich anstaut (Schock: 72,92,93,94,103,105,106; Verbrennung: 32, 45,50,104).

Es entstehen aus einem Mol Glucose nur 2 ATP, ein Bruchteil des Energiegewinns des aeroben Abbaus.

Nach einer schweren Verbrennung (und auch nach anderen

Traumen) ist der Stoffwechsel extrem gesteigert, jedoch anscheinend wenig effektiv. Die ATP-Ausbeute ist gering (19,114 bei Verbrennungen; 72,93,105 im Schock). Die Ursache dafür ist vermutlich in einer Störung der Endoxidation in der Atmungskette zu sehen.

Doleček (34,37) konnte eine verminderte Sauerstoffaufnahme der Mitochondrien und ein Absinken des P/O-Quotienten (=ATP gebildet : O_2 verbraucht) nachweisen. Er nimmt eine Entkoppelung der Atmung von der oxidativen Phosphorylierung an. Eine Beeinträchtigung oder gar Verhinderung der oxidativen Phosphorylierung könnte durch geänderte Austauschverhältnisse zwischen Mitochondrien und Cytoplasma (Membranschaden) (65,72) oder durch eine Schädigung der Enzyme der inneren Atmung (114) zustandekommen. Funktioniert die Atmungskette nicht, so ist die Oxidation der ständig anfallenden reduzierten Coenzyme (NADH, NADPH, FADH) unmöglich. Die Redox-Systeme der Zelle sind zum reduzierten Zustand hin verschoben.

Das wegen der zellulären Hypoxie (32,45,81,89,116) mangelhafte Sauerstoffangebot dürfte eine der Hauptursachen für die ungenügende Stoffwechseleffektivität sein.

Auf Grund seiner Untersuchungen über den Tourniquet-Schock der Ratte gelangt Threlfall (103) allerdings zu einer anderen Ansicht. Zwar fand auch er einen Abfall der ATP-Konzentration (nach 8 Stunden) und einen Anstieg des NADH/NAD -Quotienten (während der ersten 3 Stunden) sowie eine kurzfristige Vermehrung des Lactats und des Acetyl-CoA's, doch hält er die Sauerstoff-Versorgung der Gewebe (zumindest in der Frühphase) für ausreichend. Die Verlangsamung des Citratzyklus

führt er auf eine Hemmung der Citrat-Synthase-Reaktion zurück.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Untersuchungsmaterial

Für die Versuche wurden insgesamt 327 männliche SPF-Sprague-Dawley Ratten vom Stamm Wistar mit einem durchschnittlichen Gewicht von 330 Gramm verwendet ($\bar{x}$ = 331,01; s = 19,35; $S_{\bar{x}}$ = 1,08). Sie lebten während des Versuches in Einzelkäfigen und erhielten Wasser und Nahrung (Trockenfutter ALTROMIN) ad libitum. Die Raumtemperatur lag zwischen 23° und 25° C. Die Tiere wurden in 9 Gruppen eingeteilt:

KG (Kontrollgruppe): 50 nicht verbrannte Kontrolltiere
1/100: Punktion nach 1 Stunde, Verbrennung mit 100° C
12/100: Punktion nach 12 Stunden, Verbrennung mit 100° C
36/100: Punktion nach 36 Stunden, Verbrennung mit 100° C
72/100: Punktion nach 72 Stunden, Verbrennung mit 100° C
1/250: Punktion nach 1 Stunde, Verbrennung mit 250° C
12/250: Punktion nach 12 Stunden, Verbrennung mit 250° C
36/250: Punktion nach 36 Stunden, Verbrennung mit 250° C
72/250: Punktion nach 72 Stunden, Verbrennung mit 250° C

Die einzelnen Gruppen umfassten jeweils mindestens 30 Tiere.
Der Citratzyklus ist als Ganzes zu sehen. Da die Bestimmung seiner sämtlichen Substanzen und Enzyme jedoch zu umfangreich ist und den Rahmen einer Dissertation sprengen würde, arbeiteten zwei Untersucher an diesem Thema.
Herr K.M. Rösch (83) bestimmte die Konzentrationen von Fumarat und Malat und die Aktivität der MDH; ich untersuchte Citrat, Isocitrat, alpha-Ketoglutarat und die ICDH.

Um vergleichbare Werte zu erhalten und eine Interpretation der Ergebnisse im Zusammenhang zu ermöglichen, wurde versucht, sämtliche Parameter aus dem Blut der gleichen Ratte zu bestimmen. Es konnte jedoch nicht immer genügend Blut zur Analyse aller Substanzen und Enzyme gewonnen werden, ausserdem mussten einige Proben wegen Verunreinigung, zu starker Hämolyse oder wegen Pipettierfehlern verworfen werden, so dass sich eine Diskrepanz zwischen der Gesamtzahl der verwendeten Tiere und der Zahl der Einzelwerte ergibt.

3.2. Setzen der Verbrennung

Der Versuchsablauf war Folgender:

- Narkotisieren der Ratten mit 4 mg Nembutal^{R} (Phenobarbital-Natrium) pro 100 g Körpergewicht intraperitoneal. War nach einigen Minuten keine Wirkung zu beobachten, so wurde die Dosis erhöht.
- Gründliche Rasur von Bauch und Rücken der Tiere (um möglichst gleichmässige Hitzeeinwirkung zu erreichen).
- Feststellen von Gewicht, Länge und Umfang der Ratte
- An Bauch und Rücken je zwei quere Incisionen in Höhe der Extremitätenwurzeln
- Stumpfes Unterminieren des zwischen den Schnitten liegenden Hautareals
- Einführen eines Plastikschiebers zwischen Haut und Tierkörper (um die Hitzeeinwirkung auf die Haut zu beschränken und darunterliegende Organe zu schützen),
- Verlagern des Tieres unter das Druckbelastungsgestell (ein an einer Kette hängendes Gewicht gewährleistet

einen konstanten Druck auf den Verbrennungsstempel).

- Setzen der Verbrennung (an Rücken und Bauch je 2 mal 20 cm^2 für 30 Sekunden bei einem Druck von 100 g pro cm^2). Es wurde dazu ein über einen Widerstand elektrisch aufgeheizter Kupferstempel verwendet, der mittels eines Nickel-Chrom-Nickel-Thermoelementes auf die gewünschte Temperatur gebracht und dann konstant gehalten wurde. (Nähere Beschreibung des Verbrennungsgerätes und seiner Zusatzeinrichtungen bei (10,38,87).
- Nach Herausziehen des Schiebers verschliessen der Incisionen mit KÖLNER Klammern
- Zurücksetzen der Tiere in ihre Einzelkäfige.

3.3. Berechnung der Körperoberfläche

Nach der von Rubner (84) angegebenen Formel $O = K \times \sqrt[3/2]{a}$ (O = Körperoberfläche in cm^2; K = Konstante, die für die Ratte den Wert 9,13 hat; a = Gewicht in Gramm) errechnet sich aus einem Gewicht von 330 Gramm eine Körperoberfläche von 435,96 cm^2. Eine Verbrennungsfläche von 80 cm^2 entspricht somit 18,35% der Körperoberfläche. Da sich die Haut unter der Hitzeeinwirkung kontrahiert und dadurch eine um etwa 10% grössere Fläche unter den Stempel gezogen wird, kann man wohl bei den Versuchen von einer etwa 20%igen Verbrennung ausgehen.

3.4. Punktion

- Erneute Narkose mit Nembutal^R. Bei den Gruppen 1/100 und

1/250 bestand noch eine ausreichende Analgesie, sie bedurften keiner weiteren Narkose.

- Fixieren der auf dem Rücken liegenden Ratte auf einem Korkbrett
- Abpräparieren der Haut über dem Thorax
- Nach vorausgehender Palpation Punktion des Herzens mit einer 5-ml-Einmalspritze und einer Blutentnahmekanüle (Ø 1,1 mal 30 mm)
- Zur Substratbestimmung sofortige Enteiweissung des Blutes durch Versetzen mit gleicher Menge eisgekühlter, 1-normaler Perchlorsäure.
- Ausserdem wurden 1 - 2 ml Blut zur Bestimmung der ICDH im Serum entnommen.

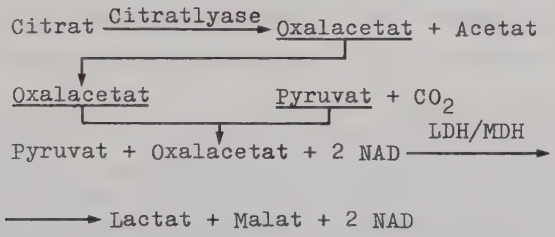
3.5. Labormethoden (11,64)

Die Auswertung der Proben erfolgte sogleich nach der Punktion. Sie wurden zunächst 10 Minuten zentrifugiert und die zur Enzymbestimmung dienenden dann in ein 25° C warmes Wasserbad gestellt. Bei den anderen Proben wurde der Überstand abpipettiert, im Verhältnis 5:1 mit 1,75 M K_3PO_4-Lösung versetzt und somit neutralisiert.

Nach 10 Min. im Eisbad erfolgte eine erneute Zentrifugation für 10 Min.. Anschliessend wurden die Proben auf eine Temperatur von 25° C gebracht und konnten nun zur Analyse eingesetzt werden. Die Substratbestimmung erfolgte mittels enzymatischer Tests. Zur Extinktionsmessung wurde ein Zeiss Filterphotometer PL4 mit Filter 366 nm verwendet.

3.5. 1. Bestimmung der Citrat-Konzentration

Prinzip:



In der Probe vorhandenes Oxalacetat und Pyruvat werden durch Zugabe von MDH (Malatdehydrogenase) und LDH (Lactatdehydrogenase) unter NADH-Verbrauch in Malat und Lactat überführt. Es entsteht NAD, welches im Gegensatz zu NADH bei der Wellenlänge 366 nm keine Extinktion aufweist.

Nach Ende der Extinktionsabnahme (= Reaktion vollständig abgelaufen) wird durch Zugabe von Citratlyase das in der Probe vorhandene Citrat in Oxalacetat verwandelt, welches in der beschriebenen Weise weiterreagiert. Die erneute Extinktionsabnahme ist proportional dem Umsatz von Citrat. Durch Multiplikation der abgelesenen Extinktionsdifferenz mit dem Faktor 20,12 (errechnet nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz aus Testvolumen, Probevolumen, Extinktionskoeffizient, Schichtdicke und Verdünnungsfaktor der Probe (64) erhält man die Konzentration von Citrat in µm/ml Vollblut.

(Anmerkung: Die Grösse des Faktors könnte einer der Gründe für die relativ weite Schwankungsbreite der Ergebnisse sein.)

Qualitätskontrolle:

Um die Richtigkeit der Ergebnisse zu prüfen, wurden 73,5 mg Tri-Natrium-Citrat-2-Hydrat (Molekulargewicht = 294,1) abgewogen und mit destilliertem Wasser auf 1 Liter verdünnt. Die Citrat-Konzentration dieser Lösung ist 0,25µm/ml.

Fünffache Bestimmung dieser Probe ergab die Werte: 0,236;0,273;0,246;0,246 und 0,273 µm/ml mit einem Mittelwert von 0,2548 µm/ml und einer Standardabweichung von 0,017.

3.5. 2. Bestimmung der Isocitrat-Konzentration

Prinzip:

$$\text{Isocitrat} + \text{NADP} \xrightarrow[Mn\ 2^{+}]{\text{ICDH}} \text{alpha-Ketoglutarat} + CO_2 + \text{NADPH}$$

Isocitrat wird durch das Enzym Isocitratdehydrogenase in alpha-Ketoglutarat überführt. Es entsteht NADPH. Multipliziert man die Abnahme der Extinktion mit 11,1, so erhält man die Isocitrat-Konzentration in µm/ml Blut.

Qualitätskontrolle:

Da die ICDH nur D-Isocitrat umsetzt (11), dieses aber nicht als Reinsubstanz zur Verfügung stand, wurde eine Mischung aus mehreren Blutproben fünffach bestimmt. Es ergaben sich die Werte: 3,46;3,55;3,62;3,64 und 3,67 µm/ml mit einem Mittelwert von 3,588 µm/ml und einer Standardabweichung von 0,084.

3.5. 3. Bestimmung der alpha-Ketoglutarat-Konzentration

Prinzip:

alpha-Ketoglutarat + NADH + NH_4 $\xrightarrow{GLDH}$ Glutamat + NAD + H_2O

Bei der durch die Glutamatdehydrogenase (GLDH) katalysierten Reaktion des alpha-Ketoglutarats zu Glutamat wird NADH verbraucht. Durch Multiplikation der Extinktionsabnahme mit 0,355 erhält man die Konzentration von alpha-Ketoglutarat in µm/ml Blut.

Qualitätskontrolle:

Es wurden 9,5 mg alpha-Ketoglutarat (Molekulargewicht = 190,1) mit 1 Liter physiologischer Kochsalz-Lösung verdünnt, die Lösung enthielt also 0,05 µm Ketoglutarat /ml. Eine zehnfache Bestimmung ergab die Werte: 0,048;0,049; 0,048;0,049;0,048;0,051;0,050;0,051;0,051 und 0,050 mit einem Mittelwert von 0,0495 und einer Standardabweichung von 0,001.

Das genaue Verfahren zur Ermittlung der Konzentrationen von Citrat, Isocitrat und alpha-Ketoglutarat ist nachzulesen bei Kuhnle (64).

3.5. 4. Bestimmung der Volumenaktivität der ICDH

Die Bestimmung der ICDH erfolgtemit einer "Biochemica Test Combination" der Firma Boehringer Mannheim nach der in der Gebrauchsanleitung angegebenen Methode. (In der Probe vorhandene ICDH setzt im Überschuss

zugegebenes Isocitrat unter NADPH-Bildung zu alpha-Ketoglutarat um, aus der Extinktionszunahme errechnet sich die ICDH-Aktivität. (Wolfson, S.K.: Proc. Soc. Biol. Med. 96, 231 (1957)

Qualitätskontrolle:
Die fünffache Bestimmung einer Mischung aus mehreren Proben ergab die Werte: 47,47,47,49 und 47 mU/ml. ($\bar{x}$ = 47,4; s=0,89) Bei der dreifachen Bestimmung einer anderen Proben-Mischung wurden die Werte 53; 56 und 53 mU/ml ermittelt. ($\bar{x}$ = 54,o; s = 1,73).

4. ERGEBNISSE

4.1. Bemerkungen zur Statistik (28,86)

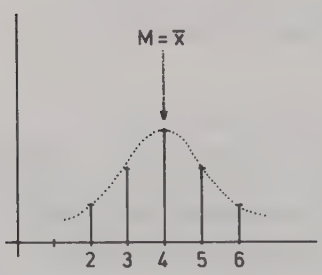
4.1.1. Mittelwert und Median

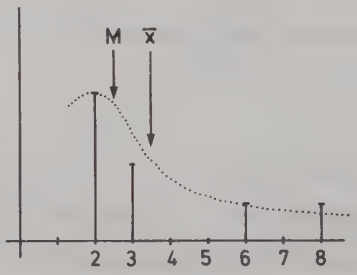
Bei der Auswertung einer Messreihe wird üblicherweise das arithmetische Mittel (auch Mittelwert oder Durchschnitt) angegeben.
Dieses gibt jedoch nur bei annähernd symmetrischen Verteilungen ein gutes Bild. Liegen, wie in dieser Arbeit, schiefe Verteilungen vor, so kann die Angabe des Mittelwertes zu Fehldeutungen führen. In solchen Fällen verwendet man den sogenannten Medianwert (auch Zentralwert), bei dessen Berechnung die Häufigkeitsverteilungen der Werte berücksichtigt werden und der, im Gegensatz zum arithmetischen Mittel, von Extremwerten unbeeinflusst bleibt.

Der Median ist derjenige Wert, der die Verteilung in zwei gleichgrosse Hälften teilt. Ordnet man die gemessenen Werte der Grösse nach, so sind 50% der Werte grösser und 50% der Werte kleiner als der Median.
Bei einer geraden Zahl von Messergebnissen errechnet sich der Median aus dem Durchschnitt der beiden mittleren Werte der der Grösse nach geordneten Ergebnisse.
Bei einer exakt symmetrischen Verteilung stimmen Median und Mittelwert überein.
(Anmerkung: Aus der Pharmakologie ist der Median als

ED_{50} und LD_{50} bekannt.)

Beispiel: Man erhält bei einer Messung die Werte 2;3; 3;4;4;4;5;5;6. Der fünfte Wert ist der Median: 4; der Mittelwert ist 36:9 = ebenfalls 4. Ermittelt man jedoch die Werte 2;2;2;2;3;3;6;8; so ist der Median $\frac{2+3}{2}$ = 2,5; der Mittelwert ist 28:8 = 3,5





4.1. 2. Konfidenzbereich des Medians

Entnimmt man einer (kontinuierlichen) Grundgesamtheit n Stichprobenwerte und ordnet sie der Grösse nach aufsteigend, so liegt der (unbekannte) Median der Grundgesamtheit mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zwischen dem k-ten Stichprobenwert von unten und von oben.

Die Werte von k sind für $P \leqq 0{,}05$ und $P \leqq 0{,}01$ und $5 \leqq n \leqq 100$ tabelliert (28,86).

Bei einem Stichprobenumfang von n = 40 und einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95% (nicht genau 95%, da k notwendigerweise eine ganze Zahl sein muss) ist k = 14. Der Konfidenzbereich (Vertrauensbereich, Intervall) des Medians reicht also vom 15. bis zum 26. Wert der Messreihe.

4.1.3. Ziel der Anwendung statistischer Tests

Ermittelt man bei zwei verschiedenen Stichproben Messreihen des gleichen Parameters und erhält zwei verschiedene Medianwerte, so kann man mit Hilfe statistischer Tests prüfen, ob der beobachtete Unterschied mathematisch gesichert (d.h. signifikant) ist, oder ob er nur zufällig zustande kam. Man stellt die sogenannte Nullhypothese auf: "Die beobachteten Unterschiede sind zufällig, in Wirklichkeit unterscheiden sich die Stichproben nicht" - und prüft nun die Wahrscheinlichkeit, die für diese Annahme spricht. Ergibt sich durch den Test nur eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Hypothese, so kann man sagen, dass sich die zwei Stichproben signifikant unterscheiden. Wie allgemein üblich, lehnen wir die Nullhypothese dann ab, wenn die Wahrscheinlichkeit für ihr Zutreffen höchstens 5% beträgt. Das Signifikanzniveau in diesen Versuchen war also $P \leqq 0{,}05$.

4.1.4. Der U-Test (Test von Wilcoxon, Mann und Whitney)

Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte nicht, wie sonst üblich, der t-Test angewendet werden, da dieser eine Normalverteilung der Messwerte voraussetzt. (Bei diesen Ergebnissen liegt eine schiefe Verteilung vor.) Statt dessen wurde der U-Test, eines der schärfsten nicht-parametrischen (=von der Verteilung unabhängigen) Verfahren durchgeführt. Als Voraussetzung fordert er lediglich voneinander unabhängige Stichproben.
Prinzip: Die (m+n) Stichprobenwerte werden in eine gemein-

same, aufsteigende Rangfolge gebracht, wobei zu jeder Rangzahl vermerkt wird, aus welcher der beiden Stichproben der zugehörige Wert stammt. Die Summe der auf Stichprobe 1 entfallenden Rangzahlen ist R_1, die Summe der auf Stichprobe 2 entfallenden Rangzahlen ist R_2. Dann berechnet man

$U_1 = mn + \frac{m(m+1)}{2} - R_1$ und $U_2 = mn + \frac{n(n+1)}{2} - R_2$.

Die gesuchte Prüfgrösse ist die kleinere der beiden Grössen U_1 und U_2. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn der berechnete U-Wert kleiner oder gleich dem (aus Tabellen entnehmbaren) kritischen Wert $U(m,n;\alpha)$ ist.

Wenn man ein festes α nicht vorgeben kann oder will, oder wenn keine Tafeln der kritischen Werte $U(m,n;\alpha)$ zur Verfügung stehen und die Stichprobenumfänge nicht zu klein sind ($m \geqq 8$, $n \geqq 8$),

benützt man die Approximation: $z = \frac{\left|U - \frac{mn}{2}\right|}{\sqrt{\frac{mn(m+n+1)}{12}}}$

Der erhaltene Wert z wird anhand der Standardnormalverteilung beurteilt. (Tab. 43, S. 216 in (86)).

Bei zweiseitiger Fragestellung ergibt sich für $z = |1{,}9600|$ eine Wahrscheinlichkeit von $P = 0{,}05$; für $z = |2{,}5758|$ ist $P = 0{,}01$.

Die Unterschiede zwischen zwei Stichproben können also als signifikant angesehen werden, wenn z im Betrag mindestens 1,9600 ist. ($|z| \geqq 1{,}96$)

Erklärung der in Kapitel 4 und Kapitel 7 verwendeten Abkürzungen

M = Median

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

$S_{\bar{x}} = s:\sqrt{n}$ = mittlerer Fehler des Mittelwertes

P = Signifikanzwahrscheinlichkeit

KB = Konfidenzbereich

k = Grösse zur Ermittlung der Konfidenzgrenzen

m,n = Anzahl der Einzelwerte in einer Stichprobe

U,z = Prüfgrössen beim U-Test

t = Prüfgrösse des t-Testes; der t-Test prüft anhand der t-Verteilung oder Student-Verteilung (das Verteilungsgesetz kleiner Stichproben) die Gleichheit zweier Mittelwerte.

Bemerkung: Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler des Mittelwertes wurden zwar errechnet; da aber keine Normalverteilung vorliegt, ist es nicht zulässig, die Ergebnisse in der allgemein gebräuchlichen Form $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ (Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes) anzugeben. Statt $\bar{x}$ ist M, statt $S_{\bar{x}}$ der Konfidenzbereich von M dargestellt. (Diesem entspricht bei einer Normalverteilung der Bereich $2.t.S_{\bar{x}}$).

4.2. Ergebnisse mit statistischer Auswertung und graphischer Darstellung

Die Abbildungen sollen einen kurzen Überblick geben und eine rasche Orientierung ermöglichen. Eingezeichnet sind der Median der Kontrollgruppe mit seinem Konfidenzbereich sowie die Mediane der anderen Gruppen, die miteinander verbunden wurden, um den zeitlichen Verlauf der Konzentrationsänderungen darzustellen.

In den Abbildungen und Erläuterungen verwendete Symbole:

-Median der Kontrollgruppe

-Konfidenzbereich des Medians der Kontrollgruppe

-Verlauf der Konzentrationsänderung bei den mit 100° C verbrannten Tieren

-Verlauf der Konzentrationsänderung bei den mit 250° C verbrannten Tieren

-Konfidenzbereich des entsprechenden Medians (stehen 2 Striche nebeneinander, so bezeichnet der linke den KB der 100°-Gruppe, der rechte den KB der 250°-Gruppe.)

-Anstieg bzw. Abfall der Konzentration ist signifikant gegenüber den Werten der Kontrollgruppe. (Die umrandeten Dreiecke beziehen sich auf die 100°-Gruppen, die ausgefüllten auf die 250°-Gruppen.) Signifikanzniveau: $P \leqq 0{,}05$)

In den neben den Abbildungen stehenden Tabellen sind die Mediane und ihre Konfidenzbereiche für Verbrennungen

mit 100° C und 250° C angeführt. Ausserdem ist das beim Vergleich zweier Mediane errechnete Signifikanzniveau angegeben.

Abbildung 1:
Das Verhalten der Citrat-Konzentration im Blut nach Verbrennungen mit 100° C und 250° C

Sowohl bei der Kontrollgruppe wie auch bei den mit 100° verbrannten Tieren war die Citrat-Konzentration (mit den zur Verfügung stehenden Geräten) nicht messbar klein.

Bei den mit 250° verbrannten Tieren zeigte sich nach 12 Stunden ein Anstieg. Nach 72 Stunden war die Citrat-Konzentration wieder auf Null zurückgegangen.

CITRAT

Kontrollgruppe: M = 0,000 KB = 0,000 - 0,020

	1h	12h	36h	72h
M(100)	0,000	0,000	0,000	0,000
KB(100)	0,000-0,40	0,000-0,000	0,000-0,020	0,000-0,040
M(250)	0,000	0,040	0,020	0,000
KB(250)	0,000-0,040	0,020-0,121	0,000-0,101	0,000-0,051
KG:100	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
KG:250	$P > 0,05$	$P < 0,02$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
100:250	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P > 0,05$	$P > 0,05$

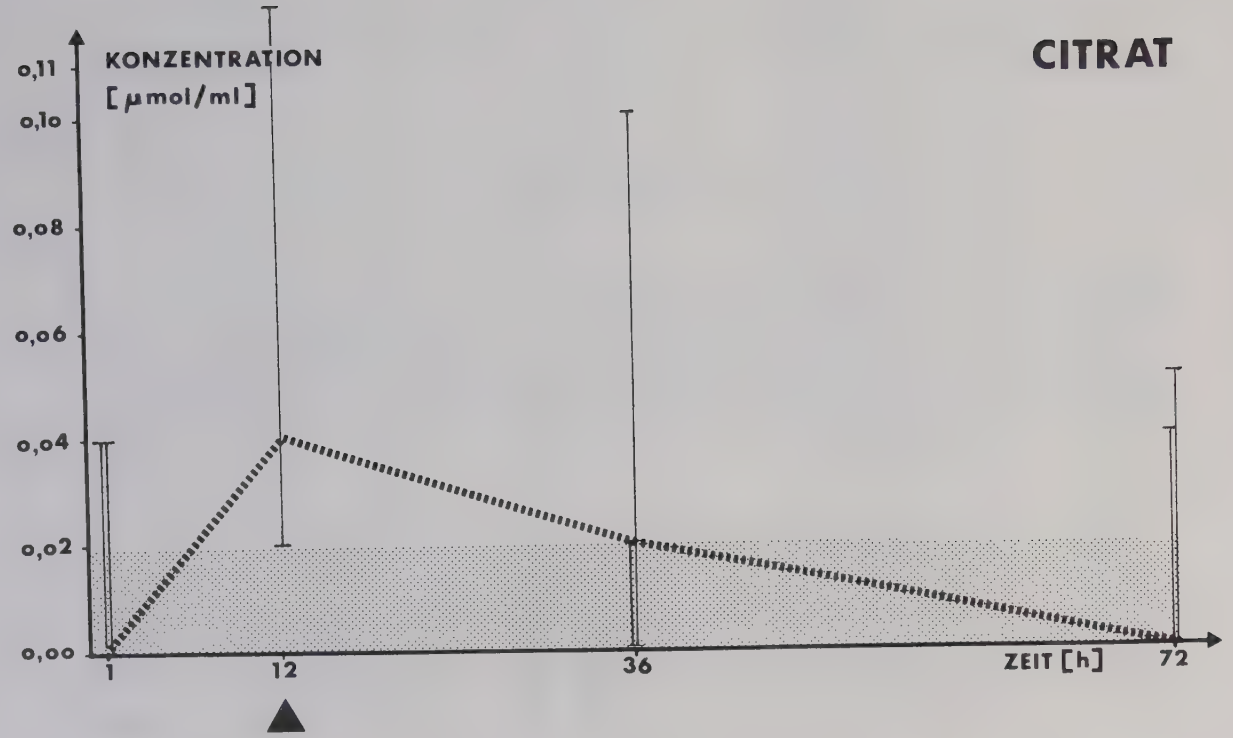

CITRAT
KONZENTRATION
[µmol/ml]
0,11
0,10
0,08
0,06
0,04
0,02
0,00
1
12
36
72
ZEIT [h]

Abbildung 2:
Verhalten der Isocitrat-Konzentration im Blut nach Verbrennungen mit 100° C und 250° C

Sowohl bei 100° wie bei 250° zeigt sich ein initialer Abfall der Isocitrat-Konzentration auf etwas mehr als 90% des Wertes der Kontrolltiere, danach kehren die Kurven in den Normbereich zurück. Leidglich bei Gruppe 36/100 erfolgte ein Anstieg über den Vertrauensbereich der Kontrollgruppe hinaus, welcher jedoch nicht statistisch gesichert werden konnte.

ISOCITRAT

Kontrollgruppe: M = 4,76 KB = 4,46-5,28

	1h	12h	36h	72h
M(100)	4,35	5,09	5,79	5,28
KB(100)	4,03-4,55	4,48-5,50	4,90-6,33	3,50-5,63
M(250)	4,38	5,05	5,06	5,16
KB(250)	3,96-4,55	4,63-5,51	4,56-5,31	4,84-5,66
KG:100	$P < 0,005$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
KG:250	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
100:250	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,04$	$P > 0,05$

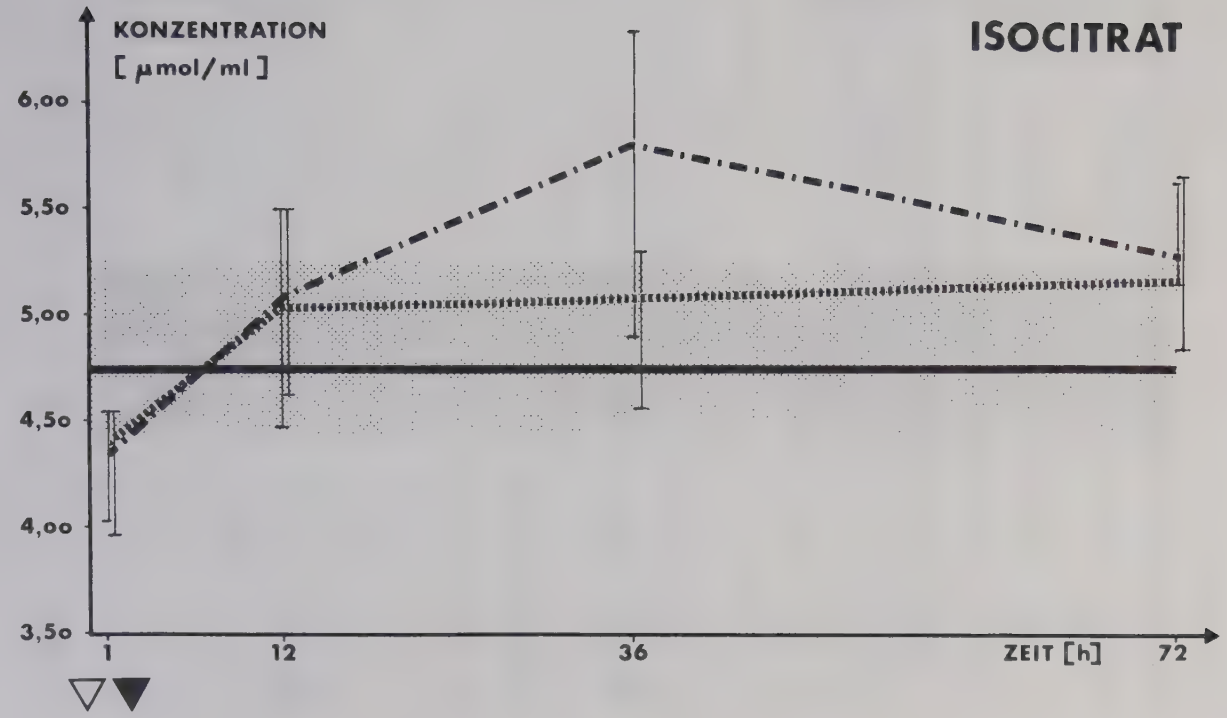

KONZENTRATION
[µmol/ml]
ISOCITRAT
6,00
5,50
5,00
4,50
4,00
3,50
1
12
36
ZEIT [h]
72

Abbildung 3:
Das Verhalten der alpha-Ketoglutarat-Konzentration im Blut nach Verbrennungen mit 100° C und 250° C

Bei den mit 100° C verbrannten Tieren zeigt sich ein Anstieg der alpha-Ketoglutarat-Konzentration nach 1 Stunde um etwa 30% des Ausgangswertes. Es folgt ein steiler Abfall auf nicht messbar kleine Werte. Nach 36 Stunden und 72 Stunden waren keine Unterschiede zur Kontrollgruppe festzustellen.
Die 250°-Kurve liegt nach 1 Stunde noch im Normbereich, dann zeigt sie einen Anstieg mit einem Maximum von 142% des Kontrollwertes nach 36 Stunden. Nach 72 Stunden ist noch eine geringe Erhöhung zu verzeichnen.

alpha-KETOGLUTARAT

Kontrollgruppe: M = 0,026 KB = 0,021-0,032

	1h	12h	36h	72h
M(100)	0,034	0,000	0,026	0,030
KB(100)	0,028-0,037	0,000-0,001	0,014-0,031	0,023-0,035
M(250)	0,025	0,037	0,047	0,036
KB(250)	0,019-0,034	o,031-0,043	0,041-0,055	0.028-0,043
KG:100	$P < 0,03$	$P < 0,000001$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
KG:250	$P > 0,05$	$P < 0,02$	$P < 0,000001$	$P < 0,05$
100:250	$P < 0,01$	$P < 0,000001$	$P < 0,000001$	$P > 0,05$

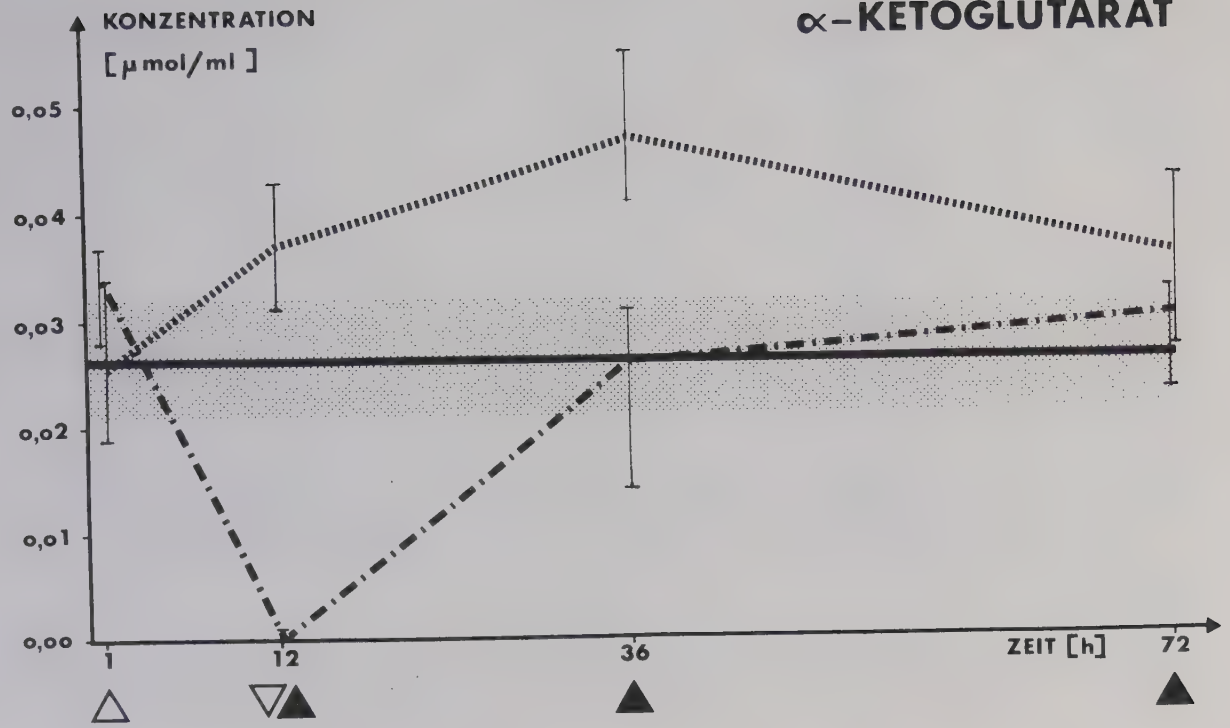

KONZENTRATION
[µmol/ml]
α-KETOGLUTARAT
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0,00
1
12
36
72
ZEIT [h]

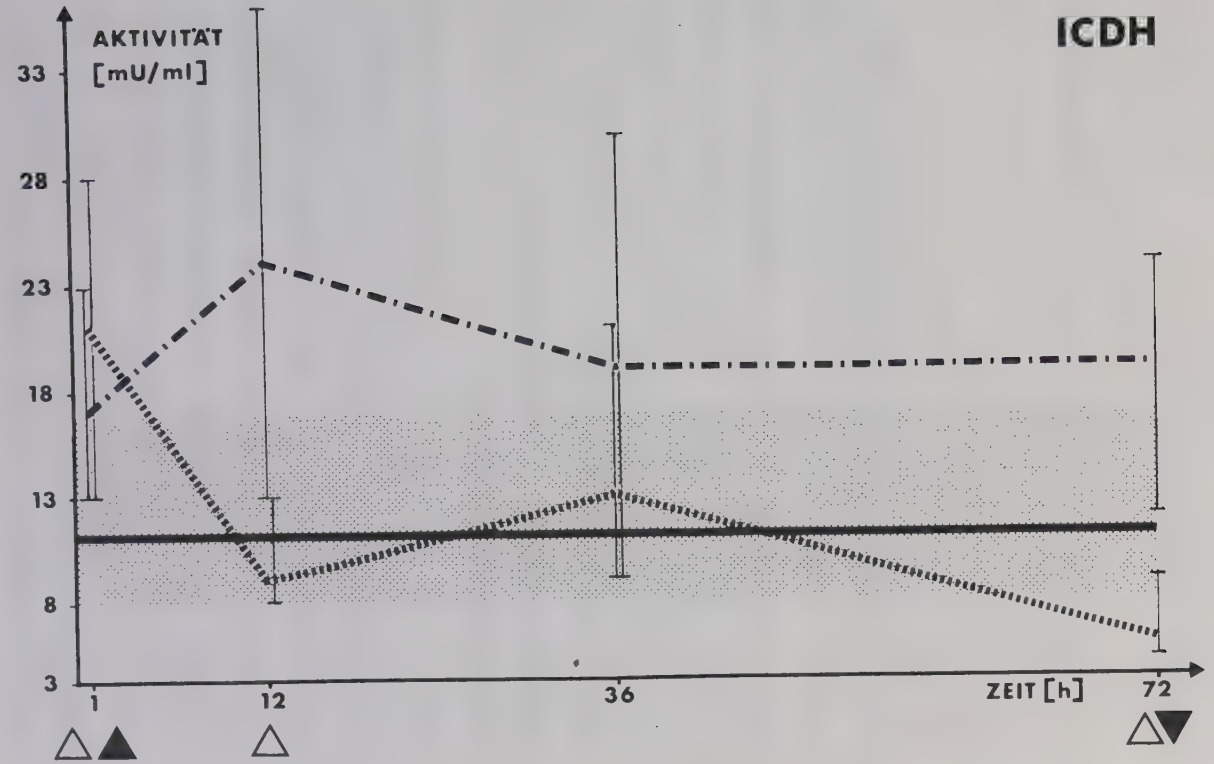
Abbildung 4:
Das Verhalten der Aktivität der ICDH im Blut nach Verbrennungen mit 100° C und 250° C

Es zeigt sich bei den mit 100° verbrannten Tieren ein initialer Anstieg der Aktivität, der nach 12 Stunden ein Maximum erreicht (mehr als das Doppelte der Werte der Kontrollgruppe). Nach 36 und 72 Stunden ist noch eine geringe Erhöhung zu verzeichnen, die jedoch nach 36 Stunden nicht statistisch gesichert werden konnte. Bei den 250°-Tieren steigt die Aktivität noch schneller an (190% des Ausgangswertes nach 1 Stunde), um danach langsam abzufallen. Nach 12 Stunden und nach 36 Stunden liegen die Werte im Normbereich. Nach 72 Stunden ist die Aktivität auf etwas mehr als die Hälfte des Wertes der Kontrolltiere zurückgegangen.

ICDH

Kontrollgruppe: M = 11,00 KB = 8,00-17,00

	1h	12h	36h	72h
M(100)	17,00	24,00	19,00	19,00
KB(100)	13,00-23,00	13,00-36,00	9,00-21,00	12,00-24,00
M(250)	21,00	9,00	13,00	6,00
KB(250)	13,00-28,00	8,00-13,00	9,00-30,00	4,00-9,00
KG:100	$P < 0,025$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P < 0,02$
KG:250	$P < 0,005$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,005$
100:250	$P > 0,05$	$P < 0,005$	$P > 0,05$	$P < 0,000001$


ICDH
AKTIVITÄT
[mU/ml]
33
28
23
18
13
8
3
1
12
36
72
ZEIT [h]

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.1. Mögliche Ursachen für festgestellte Konzentrationsänderungen der untersuchten Parameter

5.1.1. Stoffwechselveränderungen

Eine Substanz wird sich anstauen, wenn ihre Bildung aus den Vorstufen gesteigert oder ihre Weiterreaktion zur nächsten Substanz blockiert ist. (Aktivierung oder Inaktivierung der katalysierenden Enzyme durch verändertes Angebot von Coenzymen oder Cofaktoren, durch pH-Änderungen, oder durch direkte Hitzeeinwirkung; Mangel an Substraten usw.)

5.1.2. Membranschaden, Autolyse

Dass bei Verbrennungen ein Membranschaden auftreten kann, gilt allgemein als gesichert:
Nach Koslowski (59) führt die Verbrennung schon bei leichten Graden zur intravitalen, reversiblen Gewebeautolyse; bei grösserer Intensität darüber hinaus zur Koagulationsnekrose. Diese tritt nicht immer im Augenblick der Hitzeeinwirkung ein, sondern ergreift auch noch nach Stunden oder Tagen autolytisch geschädigte, zunächst nicht koagulierte Gewebspartien, ist also ein progredienter Vorgang. Die allgemeine Erhöhung der Gefässpermeabilität (von 4, 6, 21, 65 und vielen anderen bestätigt) wertet er als ein Zeichen beginnender Autolyse.

Die nach Arthurson (4) bei Verbrennungen auftretende Degeneration von Zellen parenchymatöser Organe wurde durch mehrere Untersucher gesichert:
Eine Vermehrung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und der Lactatdehydrogenase im Serum weist auf eine gesteigerte Zellmembranpermeabilität hin; das Ansteigen der Glutamat-Pyruvat-Transaminase lässt an eine Schädigung der Mitochondrienmembran denken und die Freisetzung von lysosomalen Enzymen ist durch die Erhöhung der beta-Glucuronidase gesichert (32).
Über einen Anstieg der Transaminasen im Serum wird auch von anderen Autoren berichtet (60, 66, 70, 80). Letzterer ermittelte dazuhin eine Erhöhung der Ornithin-Carbamyl-Transferase - ein spezifisches Zeichen für eine Zerstörung von Leberzellen. C-reaktives Protein, ein Indikator einer Gewebsschädigung welcher normalerweise im Serum nicht vorhanden ist, wurde nach Verbrennung nachgewiesen (57).
Zaets (112) fand eine gesteigerte Kathepsinaktivität sowie eine Vermehrung der Leucinaminopeptidase und der Lactatdehydrogenase im Serum. (Die Malatdehydrogenase allerdings war erniedrigt.)

Der Citratzyklus läuft in den Mitchondrien ab, seine Substrate und Enzyme befinden sich normalerweise nicht - oder nur in sehr geringen Mengen - im Blut. Wurde in den Versuchen eine erhöhte Konzentration einer Substanz festgestellt, so lässt sich daraus nicht ohne weiteres

eine Stoffwechselveränderung ableiten. Die Ursache könnte auch ein Membranschaden mit vermehrter Freisetzung der Substanz aus den Zellen sein.
Da das Lebergewebe besonders reich an Mitochondrien ist, kommt einer Schädigung dieses Organs grosse Bedeutung zu.

5.1.3. Mikrozirkulationsstörungen

Die Mikrozirkulation umfasst die terminalen Arteriolen (Sphinktergefässe), die Kapillaren und die Venolen (postkapilläre Widerstandsgefässe). Veränderungen in der terminalen Strombahn (Stromzeitvolumen, hydrostatischer Druck und Permeabilität) beeinflussen die Zellen der anliegenden Gewebe entscheidend. Bei allen Schockformen findet man Störungen in diesem Gefässabschnitt und in den angrenzenden Zellen (96).
Die unspezifischen, allen Schockformen gemeinsamen Veränderungen führt Schönbach (89) auf ein Absinken des Blutdruckes zurück. Dem sollen eine Strömungsverlangsamung, ein Flüssigkeitseinstrom in die Gefässe mit Abfall des Hämatokrits, eine Verkleinerung des Durchmessers aller Gefässe (druckpassiv durch die Blutdruckerniedrigung), arterielle Spasmen und Erythrozytenaggregationen folgen.

Die für den Verbrennungsschock spezifischen Veränderungen bestünden in Hämolyse und massiver Aggregation von Thrombozyten und Erythrozyten mit Bildung von wandständigen Thromben im arteriellen und venösen Schenkel

der peripheren Strombahn.
Auch andere Autoren bestätigen eine Hämolyse (43) und das Auftreten von intravaskulären Koagulationen nach einem Verbrennungstrauma (21, 49, 62, 81, 115).

Die Bildung von Mikrothromben kann zusammen mit einer gesteigerten Plasmaviskosität (45, 115) zu einer Verlangsamung des Blutflusses in der terminalen Strombahn und eventuell sogar zu einer völligen Stase führen. (Ausführliche Beschreibung der Mikrozirkulationsstörungen bei Rösch (83)).

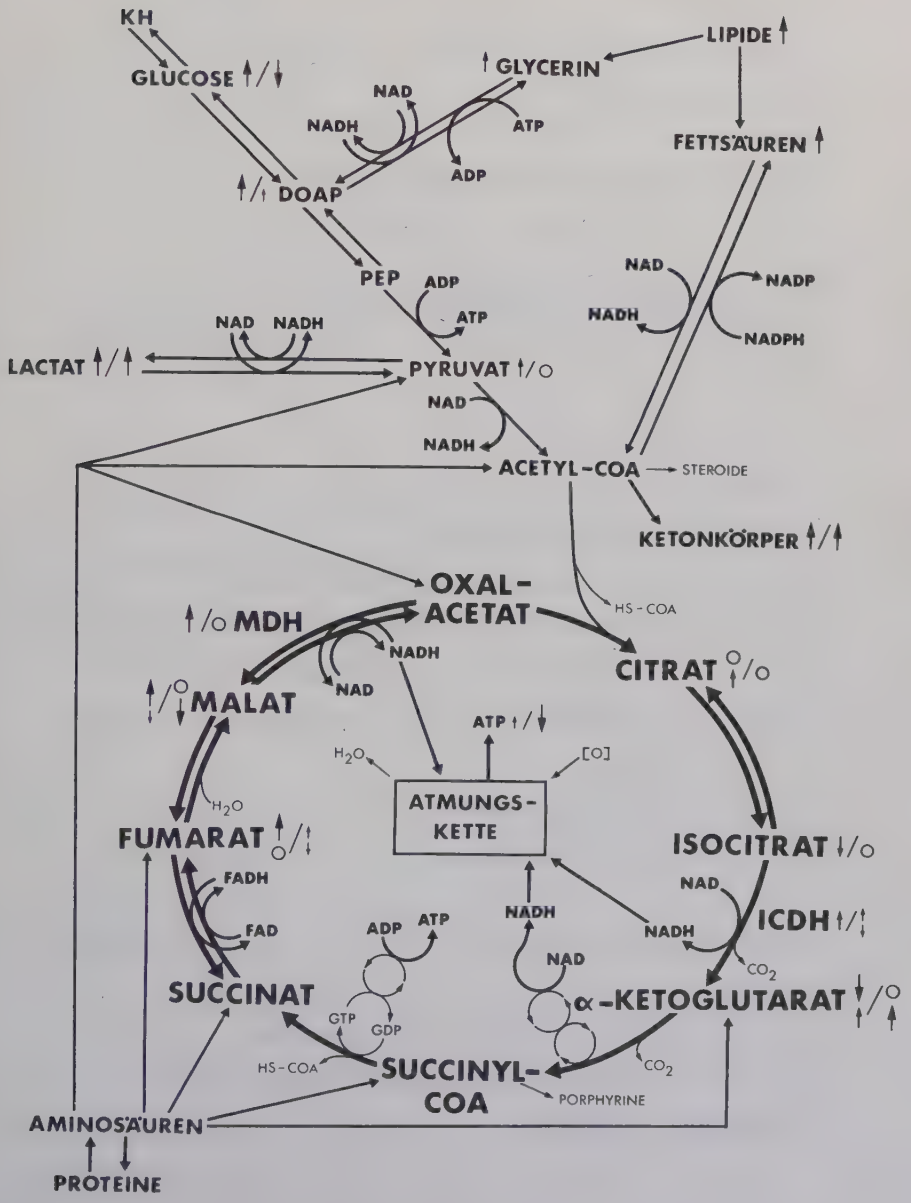
Diese Veränderungen sind bei der Interpretation der Ergebnisse in Betracht zu ziehen.
Durch die Störung der Mikrozirkulation könnte eine vermehrt gebildete oder freigesetzte Substanz in der Peripherie zurückgehalten werden, sie würde dann gar nicht oder verspätet im Herzblut auftauchen und die Untersuchungen ergäben fälschlicherweise ein Absinken der Konzentration.
Diesem Punkt ist jedoch wahrscheinlich keine allzugrosse Bedeutung zuzumessen, da der Citratzyklus zu einem grossen Teil in der Leber lokalisiert ist und diese bei der nach einem Schock einsetzenden Zentralisation des Kreislaufes noch relativ gut durchblutet wird.

In den vorstehenden Ausführungen zeigt sich die Problematik definitiver Aussagen. Eine Bestimmung der

Parameter direkt im Gewebe wäre wünschenswert, konnte jedoch vorerst nicht durchgeführt werden.

Die Substrate der Glycolyse sowie die Pyridinnucleotide und das ATP werden derzeit in Leber, Herz, Nieren und Muskelgewebe untersucht (38).

REAKTIONSWEGE UND WECHSELBEZIEHUNGEN IM INTERMEDIÄRSTOFFWECHSEL



Verzeichnis der im Schema verwendeten Abkürzungen und Symbole:

ADP = Adenosin-diphosphat

ATP = Adenosin-triphosphat

DOAP = Dihydroxyacetonphosphat

FAD = Flavin-adenin-dinukleotid

FADH = Flavin-adenin-dinukleotid, reduziert

GDP = Guanosin-diphosphat

GTP = Guanosin-triphosphat

Hs-CoA = Coenzym A

ICDH = Isocitratdehydrogenase

KH = Kohlenhydrate

LDH = Lactatdehydrogenase

MDH = Malatdehydrogenase

NAD = Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid

NADH = Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid, reduziert

NADP = Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid-phosphat

NADPH = Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid-phosphat, reduziert

[O] = molekularer Sauerstoff

PEP = Phosphoenolpyruvat

Das Schema wurde in Anlehnung an (55, 77, 79) zusammengestellt.

Bei den in Tübingen untersuchten Substanzen sind die im Verbrennungsschock festgestellten Konzentrationsänderungen angegeben.

↑ ↑ ↑ : starker - mässiger - schwacher Anstieg bzw. Abfall

○ : keine signifikante Änderung der Konzentration

Der vor dem Schrägstrich stehende Pfeil bezieht sich auf die Frühphase, der 2. Pfeil gilt für die Spätphase. (Beginn der Spätphase mit Einsetzen der Hypoglycämie nach 36 Stunden).

Die Parameter des Fettstoffwechsels wurden nur nach 8 Stunden bestimmt.
Zeigten die Werte bei 100° C und 250° C abweichendes Verhalten, so wurden bei den Substanzen des Citratzyklus 2 Symbole verwendet. Das obere bezeichnet die bei 100° C - das unten stehende die bei 250° C beobachteten Veränderungen.

5.2. Kurze Zusammenfassung der bisher in Tübingen ermittelten Ergebnisse (10,23,38,39,40,83,87)

(siehe dazu voranstehendes Schema)

Die in Tübingen ermittelten Untersuchungsergebnisse stimmen im grossen und ganzen mit den in Abschnitt 2.2. beschriebenen Befunden überein.
Die Versuchsbedingungen waren die gleichen wie in der vorliegenden Arbeit, lediglich die Parameter des Fettstoffwechsels (10) wurden nur einmal (nämlich 8 Stunden nach der Verbrennung) bestimmt.
Bestätigt wurde eine nach Verbrennung beschleunigte anaerobe Glycolyse mit initialer Hyperglycämie, welche in der Spätphase in eine Hypoglycämie übergeht, sowie ein Anstieg des Lactats und des Lactat/Pyruvat-Quotienten.
Eine Erhöhung der Fructose-1,6-P_2 und der Dihydroxyacetonphosphat-Konzentration und eine verringerte Aktivität der Aldolase deuten ebenfalls auf eine vermehrte Glycolyse hin.

Auch eine gesteigerte Lipolyse konnte nachgewiesen werden: Anstieg der Gesamt-Lipide, der Triglyceride, des Glycerins und der freien Fettsäuren; vermehrte Bildung von Ketonkörpern.
Ein massiver Abfall der ATP-Konzentration (nach einem anfänglichen kurzdauernden Anstieg) deutet auf eine Erschöpfung der Energiereserven hin.
2,3-Diphosphoglycerat, welches bei der Glycolyse in

Erythrocyten entsteht und für diese Zellen eine Energiereserve darstellt (79), war ebenfalls stark vermindert. Die bei pH-Zunahme, Arbeit, chronischer Hypoxie und bei gesteigerter Schilddrüsenhormonwirkung zu beobachtende Zunahme der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration fördert die Freisetzung von Sauerstoff aus den Erythrocyten (46); der Abfall der Werte könnte demnach als einer der auslösenden Faktoren der Gewebshypoxie in Frage kommen. Was die weiteren Parameter des Citratzyklus betrifft, wurde eine Erhöhung der Fumarat- und Malat-Konzentration nach Verbrennung mit 100° C beobachtet, welche nach 12 Stunden ihr Maximum erreicht, um sich danach langsam wieder dem Ausgangswert zu nähern. Die 250° C-Kurven beider Substanzen zeigen einen Abfall, welcher sich beim Fumarat nach einem Minimum bei 36 Stunden wieder normalisiert, während die Malat-Konzentration weiter zurückgeht und nach 72 Stunden Null erreicht.

Die MDH-Untersuchungen ergaben eine initial gesteigerte Aktivität (Maximum nach 1 Stunde), welche langsam abnimmt und nach 72 Stunden wieder im Normbereich liegt; die 100° C-Werte sind etwas höher als die 250° C-Werte.

5.3. Eigene Untersuchungsergebnisse

Will man die hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse mit den von anderen Autoren ermittelten Stoffwechsel-

veränderungen (beschrieben in Abschnitt 2.2.) in Zusammenhang bringen, so ist zu bedenken, dass mit ganz verschiedenen Versuchsanordnungen gearbeitet wurde.
Untersuchungsmaterial (Patienten, Tiere) Grad und Ausdehnung der Verbrennung, Verbrennungstemperatur sowie der Zeitraum zwischen Verbrennung und Untersuchung stimmen nicht immer überein.
Bei einigen Literaturstellen sind die Versuchsbedingungen leider gar nicht oder nur unvollständig angegeben.

Bei der Interpretation dieser Befunde ist auch die unterschiedliche Behandlung der Kontrolltiere (nur eine Narkose, kein Tunnelierungstrauma) zu beachten. Es ist nicht mit Sicherheit auszuschliessen, dass die beobachteten Veränderungen nicht in erster Linie durch die Verbrennung, sondern eher durch die beim Setzen der Verbrennung erfolgte Traumatisierung bedingt sind. Dieser Gesichtspunkt entfällt allerdings beim Vergleich der 100° C-Gruppen mit den 250° C-Gruppen.

Auch die nach der Verbrennung wohl etwas verringerte Nahrungsaufnahme könnte die betrachteten Parameter beeinflussen. (Die Ratten konnten aus organisatorischen Gründen leider nicht in Stoffwechselkäfigen gehalten werden; Ein- und Ausfuhr wurden nicht überwacht.)

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ist eine möglicherweise erfolgte Infektion der Tiere, da nicht steril gearbeitet werden konnte. Die eventuell durch eine Infektion bedingten Veränderungen dürften jedoch in einem Untersuchungszeitraum von nur 72 Stunden noch nicht voll zum Tragen kommen.

Diese und die in Abschnitt 5.1. angeführten Imponderabilien dürfen bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse nicht unbeachtet bleiben.

5.3.1. Citrat

Da nach Ansicht mehrerer Autoren die Citratbildung nach Verbrennungen (32, 34, 37) und anderen Schockformen (8, 51, 101, 103) gehemmt ist, muss eine geringe Konzentration dieser Substanz erwartet werden. Dieses wurde durch die vorliegenden Untersuchungen bestätigt. Die Mediane aller Gruppen ausgenommen Gruppe 12/250 ergaben eine Citratkonzentration von Null.
Der kurzfristige Anstieg der Werte 12 Stunden nach einer Verbrennung mit 250° C könnte durch eine Schädigung von Zell- und Mitochondrienmembranen mit vermehrter Freisetzung der Substanz ins Blut erklärt werden.

5.3.2. Isocitrat

Nach 12 Stunden war ein signifikanter Abfall der Kurven (sowohl bei 100° C als auch bei 250° C) zu verzeichnen,

der durch eine Verminderung der Ausgangssubstanz (Citrat) und/oder durch eine beschleunigte Weiterreaktion zu alpha-Ketoglutarat zustande kommen kann. Das anschliessende Ansteigen der Werte zum Normbereich kann wohl nicht als eine Verbesserung der Stoffwechselsituation gedeutet werden, da alle anderen Parameter zu diesem Zeitpunkt noch verändert sind.
Die nach Verbrennungen zu vermutenden autolytischen Veränderungen betreffen selbstverständlich alle Substanzen des Citratzyklus; ein Absinken der Isocitrat-Konzentration könnte durch eine vermehrte Freisetzung der Substanz aus geschädigten Zellen überdeckt werden. Da der Schritt vom Isocitrat zum alpha-Ketoglutarat (wie auch der folgende vom alpha-Ketoglutarat zum Succinyl-CoA und die Reaktion des Malat zum Oxalacatat) NAD-abhängig ist, müsste bei ungenügendem Angebot des Coenzyms (wegen mangelnder Regeneration durch die Atmungskette) die Weiterreaktion zum alpha-Ketoglutarat blockiert sein und es wäre eine Isocitrat-Vermehrung zu erwarten.
Der Anstieg der 100° C-Kurve nach 36 Stunden (der zwar nicht gegenüber der Kontrollgruppe, wohl aber gegenüber der 250° C-Kurve signifikant ist) kann nicht erklärt werden. Da kein Citrat vorhanden ist, kommt eine vermehrte Bildung nicht in Frage. Eine Gewebsschädigung müsste bei der 250° C-Verbrennung stärker in Erscheinung treten als bei 100° C. Für eine bei 100° C, nicht aber

bei 250° C eintretende Stoffwechselblockade liegt kein Grund vor.

Es wurde an eine Zyklus-Umkehr gedacht, die wegen einer Enzymschädigung nach Verbrennung mit 250° C (siehe 5.3.4.) isoliert bei der 100° C-Verbrennung auftreten könnte; dies ist jedoch reine Spekulation.

5.3.3. alpha-Ketoglutarat

Der hier zu beobachtende Anstieg der 250° C-Kurve bestätigt die Befunde von Doležek (34, 37), welcher einen Stoffwechselblock beim alpha-Ketoglutarat postuliert. Eine Hemmung des (NAD-abhängigen) Schrittes vom alpha-Ketoglutarat zu Succinyl-CoA könnte durch einen NAD-Mangel zustande kommen. Der von Rösch (83) ermittelte Abfall der Fumarat- und Malat-Konzentration bei 250° C wäre durch einen Stoffwechselblock beim alpha-Ketoglutarat erklärbar.
Da ein grosser Teil von Aminosäuren an dieser Stelle in den Citratzyklus als den gemeinsamen Abbauweg aller Nahrungsbestandteile eingeschleust wird, könnte ein vermehrtes Auftreten von alpha-Ketoglutarat auch durch einen gesteigerten Proteinkatabolismus verursacht sein. Da jedoch die 100° C-Kurve stark abfällt, steht diese Erklärung im Widerspruch zu den Ansichten Rösch's (83), der die ansteigenden Werte von Fumarat und Malat nach einer Verbrennung mit 100° C mit einer Stoffwechsel-

steigerung begründet, den Abfall der 250° C-Kurven aber auf ein völliges Darniederliegen des Stoffwechsels (durch im schweren Schock eingeschränkten Sauerstoff- und Substrattransport) zurückführt.
Wie beim Citrat und beim Isocitrat sind auch hier autolytische Veränderungen als Ursache des vermehrten Auftretens im Blut zu diskutieren.
Der Anstieg der 100° C-Kurve des alpha-Ketoglutarats nach 1 Stunde kann durch eine anfängliche Beschleunigung des Citratzyklus und damit vermehrter Bildung aus Isocitrat erklärt werden, der steile Abfall der Kurve nach 12 Stunden und die folgende Normalisierung der Werte bei 36 Stunden ist rätselhaft.
Die bei allen Substanzen zu beobachtende Annäherung der Kurven an den Normbereich nach 72 Stunden hat verschiedene Gründe: Aus Tierbeobachtungen ist zu schliessen, dass bei den mit 100° C verbrannten Ratten die Stoffwechselsituation wieder gebessert ist. Die 72 Stunden-Werte der mit 250° C verbrannten Tiere kamen jedoch durch eine positive Selektion zustande, da die Letalität der Gruppe 72/250 bei über 50% lag, d.h. die am schwersten geschädigten Tiere waren gestorben, bevor sie untersucht werden konnten. Die Normalisierung der Werte wird also nur vorgetäuscht.

5.3.4. ICDH

Die gefundenen Veränderungen der Aktivität der ICDH

müssen nicht unbedingt mit denen der Isocitrat- und der alpha-Ketoglutarat-Konzentration übereinstimmen, da es (wie unter 2.1. angeführt) sowohl eine NAD-abhängige wie auch eine NADP-abhängige ICDH gibt und hier nur die NADP-abhängige bestimmt wurde. Die Unklarheit über die genauen Eigenschaften beider Enzyme erschwert die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse.
Bei den 100° C-Gruppen zeigt sich eine Aktivierung des Enzyms (im Zuge der allgemeinen Stoffwechselsteigerung?), die nach 12 Stunden am stärksten ist. Auch bei 250° C ist die Aktivität anfänglich gesteigert, um dann jedoch wieder abzusinken. Nach 72 Stunden liegt sie unter der Norm.

Ein NAD- bzw. NADP-Mangel oder ein ungenügendes Substratangebot können zwar in vivo zu einer verringerten Umsatzgeschwindigkeit führen, sind bei in vitro-Untersuchungen jedoch ohne Bedeutung, da Substrate und Coenzyme im Überschuss zugegeben werden.
Der Grund für die verminderte Aktivität muss demnach in einer Veränderung des Enzyms selbst liegen.
Inaktivierung der ICDH durch eventuell bei einer Verbrennung mit 250° C (nicht aber bei 100° C) entstehende toxisch wirkende Substanzen wäre denkbar.

Obwohl die Verbrennung mit 100° C ebenso wie die mit 250° C eine drittgradige Schädigung ergibt, stellt Letztere ein wesentlich schwereres Trauma dar. Dies ist

sowohl aus Tierbeobachtungen wie aus der Zahl der Todesfälle in den einzelnen Gruppen zu schliessen. Von den mit 100° C verbrannten Ratten überlebten alle bis auf eine den Versuchszeitraum, während von den 250° C-Tieren nach 36 Stunden etwa ein Viertel, nach 72 Stunden über die Hälfte gestorben war (83).

Ein sogenanntes "Verbrennungstoxin" wurde schon verschiedentlich postuliert (1, 71, 88, 90), an der Klärung dieser Frage arbeiten auch Tübinger Untersucher.

Die Reindarstellung und Aufklärung der Struktur einer toxischen Substanz steht noch aus, es konnte jedoch aus der mit 250° C verbrannten Haut von Mäusen und Ratten ein Lipoprotein-Komplex isoliert werden, der nach Injektion bei gesunden Tieren zum Tode führt. Dieser Komplex entsteht bei Temperaturen von 100° C noch nicht (88).

Ob eine Injektion dieser toxisch wirkenden Substanz die gleichen Stoffwechselveränderungen hervorruft wie eine Verbrennung und welche Ansätze zu einer neuen, effektiveren Therapie des thermischen Traumas sich hieraus ergeben, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse weisen zwar auf eine Beeinträchtigung des Endabbaus der Nahrungsstoffe und damit auf verringerten Energiegewinn hin, stellen aber in Bezug auf neue Therapiemöglichkeiten keine bahnbrechenden Erkenntnisse dar.

Zur Abschätzung der Prognose sind Bestimmungen anderer Substanzen, z.B. der Ketonkörper oder der Cholinesterese, besser geeignet (87).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bestimmt wurden die Konzentrationen von Citrat, Isocitrat und alpha-Ketoglutarat, sowie die Aktivität der ICDH im Blut von Ratten nach einer 20%igen Verbrennung mit 100° C und 250° C. Die Analyse erfolgte bei verschiedenen Tiergruppen zu unterschiedlichen Zeiten, nämlich eine, 12, 36 oder 72 Stunden nach dem Trauma. Die ermittelten Konzentrationen wurden mit den Werten einer unverbrannten Kontrollgruppe verglichen.
An einige Bemerkungen zur Biochemie, zur Stoffwechselsituation nach Verbrennungen und zu den statistischen Berechnungen schliesst sich die Darstellung der Ergebnisse an.
Die nun erläuterten Möglichkeiten einer Beeinflussung der Befunde sollen die Problematik einer Interpretation der gemessenen Werte deutlich machen.
Es wurde versucht, die beobachteten Konzentrationsänderungen in das Bild einzuordnen, welches sich nach Auffassung anderer Autoren im Verbrennungsschock darbietet; definitive Aussagen konnten aber nicht gemacht werden.
Die Stoffwechselsituation nach Verbrennungen wird bestimmt von einem erhöhten Energiebedarf mit allgemein gesteigertem Katabolismus, die Bereitstellung von ATP und die Oxidation der reduzierten Coenzyme (NADH, NADPH etc.) ist jedoch wegen Sauerstoffmangel und einer

gestörten oxidativen Phosphorylierung über die Atmungskette mangelhaft.

Als Ursache der beobachteten Veränderungen scheint - neben autolytischer Schädigung der Gewebe mit Freisetzung von Substanzen aus den Zellen ins Blut - der auftretende NAD-Mangel mit Hemmung der NAD-abhängigen Reaktionsschritte wesentlich zu sein.

7. Anhang

7.1. Tabellen der Einzelergebnisse und der statistischen Berechnungen

Tabelle 1:

Einzelergebnisse der Citrat-Bestimmungen (in µmol/ml) mit Angabe des Medians und seines Konfidenzbereiches (UK = untere Konfidenzgrenze, OK = obere Konfidenzgrenze)

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
1	0	0,040	0	0	0,040	0,160	0,850	0,130	0,03
2	0,423	0	0	0	0,081	0	0,202	0	0,141
3	0,221	0,020	0	0	0,020	0,040	0,020	0	0,020
4	0,262	0	0	0	0,040	0,061	0,061	0	0,081
5	0,583	0	0	0	0	0,040	0,121	0	0
6	0,282	0,061	0	0,020	0	0	0,140	0	0
7	0,065	0	0	0,121	0	0	0,060	0,060	0
8	0	0,040	0	0,081	0	0	0,020	0,040	0
9	0	0	0	0,020	0	0	0,040	0,382	0

Fortsetzung

Tabelle 1:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
10	0	0	0	0,121	0	0,101	0	0,040	0
11	0	0	0	0,221	0	0,040	0	0	0,051
12	0	0	0	0,020	0	0,101	0	0	0,020
13	0	0	0	0	0	0,101	0	0,020	0,020
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0,061
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0,121	0	0,302	0	0	0	0,222
18	0	0,061	0,081	0	0,503	0	0	0	0,283
19	0	0	0,101	0	0,342	0	0,101	0	0,242
20	0	0,101	0,210	0	0,161	0,020	0,020	0,101	0,141
21	0	0	0	0	0,121	0,020	0	0,201	0,121
22	0	0,020	0	0	0,221	0	0	0,181	0
23	0	0	0	0	0	0	0,161	0,020	0,101

Fortsetzung

Tabelle 1:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
24	0,040	0,030	0	0	0,101	0	0,221	0,161	0
25	0,040	0	0	0	0,040	0	0,262	0,372	0
26	0	0	0,020	0	0,101	0,081	0,201	0,141	0,241
27	0,030	0,130	0,020	0	0	0,101	0,306	0,372	0,161
28	0	0,020	0,121	0	0,040	0	0,081	0	0
29	0	0,040	0,020	0	0	0	0,060	0,101	0
30	0	0,081	0,040	0,121	0,040	0	0	0,060	0
31	0	0,060	0	0,181	0	0	0,040	0,624	0
32	0	0,060	0	0,121	0	0	0,020		0
33	0	0,081	0	0,382	0		0,121		0
34	0		0		0		0,382		0
35	0,241		0		0		0,181		0
36	0				0		0,322		
37	0				0		0,040		

Fortsetzung

Tabelle 1:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
38	0				0,060				
39	0,162				0,020				
40	0,040				0,101				
41	0,020				0,020				
42	0,322								
43	0,161								
44	0,081								
45	0								
M	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,040	0,020	0,000
UK	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,020	0,000	0,000
OK	0,020	0,040	0,000	0,020	0,040	0,040	0,121	0,101	0,051

Tabelle 2:

Einzelergebnisse der Isocitrat-Bestimmungen (in µmol/ml) mit Angabe des Medians und seines Konfidenzbereiches (UK = untere Konfidenzgrenze, OK = obere Konfidenzgrenze).

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
1	3,73	2,82	6,57	4,09	3,30	5,61	4,52	5,33	4,85
2	4,16	3,34	6,79	6,27	3,20	4,73	4,32	2,99	5,63
3	3,70	1,24	5,66	6,24	3,35	4,44	3,99	5,06	4,96
4	3,59	4,67	5,76	4,90	3,35	3,57	4,52	4,40	4,55
5	2,52	1,34	5,15	5,25	3,37	3,77	5,07	5,06	5,27
6	7,18	4,89	3,93	6,88	5,63	4,20	4,30	6,66	4,83
7	3,96	4,01	5,52	6,31	5,43	4,42	5,38	5,34	6,13
8	5,25	4,01	5,02	0,84	4,96	4,93	4,87	5,50	4,50
9	6,32	3,55	5,57	5,7	5,77	4,74	4,95	5,75	5,10
10	6,63	1,12	5,91	4,54	6,17	3,80	4,78	5,89	4,21
11	6,63	4,28	5,08	3,51	6,66	3,52	4,02	5,13	5,66
12	7,13	4,03	4,45	6,79	8,20	3,92	4,63	5,36	3,47

Fortsetzung

Tabelle 2:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
13	6,21	4,41	4,87	4,37	5,35	4,68	5,96	4,46	5,12
14	5,70	4,52	5,88	4,41	1,38	4,71	4,99	4,03	4,40
15	4,79	4,17	4,95	6,24	2,17	3,33	5,32	4,60	5,16
16	4,44	4,50	5,34	6,96	5,63	3,67	5,05	4,91	1,08
17	4,46	4,41	5,27	1,10	4,21	4,74	5,55	4,56	4,51
18	4,05	4,08	5,50	0,82	7,28	3,92	3,18	4,73	5,72
19	3,62	4,85	4,94	o,94	4,84	4,78	3,60	5,08	4,73
20	4,28	4,28	3,92	0,97	3,50	4,51	3,82	6,22	5,84
21	5,00	4,71	3,93	7,26	2,44	3,96	4,12	6,44	5,45
22	3,67	4,04	4,10	6,31	5,28	4,45	3,15	4,85	7,91
23	4,56	4,72	3,67	5,61	6,02	4,88	6,15	5,30	7,18
24	5,44	3,77	4,04	5,74	1,34	3,94	5,89	5,31	5,06
25	6,17	4,55	5,10	6,33	1,04	4,33	4,51	3,96	6,18
26	3,87	4,44	5,30	7,24	0,92	4,33	6,15	1,94	5,95

Fortsetzung

Tabelle 2:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
27	4,24	3,89	3,66	6,99	5,61	4,11	4,96	3,40	6,01
28	8,47	4,35	4,48	5,79	5,97	4,55	5,21	2,84	5,20
29	6,18	4,91	4,19	6,77	5,44	4,08	6,43	5,12	5,39
30	7,18	4,91	5,18	6,84	2,94	4,53	5,87	4,88	4,84
31	5,46	4,56	4,94	6,49	1,24		5,64	4,41	6,46
32	4,55	4,82	6,51	7,86	6,85		5,42		
33	4,53	5,64	4,24	5,08	6,11		7,58		
34	4,48		7,78		5,52		5,51		
35	4,48				5,85		5,69		
36	5,28				6,11		6,07		
37	4,96				5,27		6,15		
38	4,91				5,17				
39	4,72				4,75				

Fortsetzung

Tabelle 2:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
40	5,00				7,17				
41					6,24				
M	4,76	4,35	5,09	5,79	5,28	4,38	5,05	5,06	5,16
UK	4,46	4,03	4,48	4,90	3,50	3,96	4,63	4,56	4,84
OK	5,28	4,55	5,50	6,33	5,63	4,55	5,51	5,31	5,66

Tabelle 3:

Einzelergebnisse der alpha-Ketoglutarat-Bestimmungen (in µmol/ml) mit Angabe des Medians und seines Konfidenzbereiches (UK = untere Konfidenzgrenze, OK = obere Konfidenzgrenze).

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
1	0,037	0,035	0,008	0,015	0,028	0,026	0,030	0,034	0,041
2	0,010	0,026	0,0	0,005	0,025	0,048	0,023	0,050	0,028
3	0,030	0,034	0,0	0,013	0,023	0,046	0,025	0,035	0,032
4	0,070	0,031	0,0	0,006	0,034	0,019	0,038	0,050	0,039
5	0,037	0,021	0,0	0,014	0,019	0,020	0,020	0,041	0,024
6	0,030	0,042	0,0	0,005	0,030	0,015	0,041	0,037	0,036
7	0,023	0,034	0,0	0,008	0,021	0,023	0,036	0,026	0,035
8	0,032	0,037	0,0	0,011	0,034	0,026	0,049	0,044	0,019
9	0,010	0,027	0,0	0,012	0,028	0,006	0,039	0,051	0,033
10	0,034	0,036	0,0	0,023	0,046	0,0	0,054	0,044	0,039
11	0,019	0,054	0,0	0,031	0,043	0,014	0,044	0,056	0,043
12	0,013	0,037	0,0	0,031	0,034	0,001	0,047	0,044	0,004
13	0,013	0,037	0,0	0,032	0,047	0,007	0,037	0,042	0,034

Fortsetzung

Tabelle 3:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
14	0,013	0,047	0,0	0,054	0,043	0,016	0,045	0,043	0,040
15	0,013	0,041	0,0	0,058	0,045	0,032	0,037	0,036	0,039
16	0,020	0,047	0,0	0,056	0,021	0,020	0,012	0,015	0,026
17	0,026	0,043	0,0	0,033	0,050	0,025	0,031	0,038	0,043
18	0,025	0,032	0,0	0,026	0,043	0,034	0,015	0,039	0,008
19	0,017	0,015	0,0	0,029	0,042	0,037	0,033	0,035	0,004
20	0,022	0,027	0,010	0,031	0,032	0,036	0,043	0,051	0,045
21	0,010	0,032	0,022	0,003	0,014	0,016	0,042	0,074	0,047
22	0,015	0,028	0,033	0,031	0,022	0,023	0,057	0,066	0,045
23	0,036	0,015	0,033	0,019	0,035	0,036	0,037	0,076	0,065
24	0,026	0,033	0,032	0,008	0,013	0,028	0,026	0,055	0,043
25	0,031	0,015	0,016	0,030	0,029	0,037	0,056	0,073	0,044
26	0,023	0,042	0,0	0,025	0,051	0,037	0,035	0,064	0,028
27	0,043	0,021	0,0	0,026	0,030	0,024	0,013	0,070	0,031

Fortsetzung

Tabelle 3:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
28	0,052	0,031	0,0	0,038	0,021	0,033	0,007	0,055	
29	0,050	0,028	0,0	0,040	0,022	0,037	0,021	0,055	
30	0,052	0,037	0,022	0,030	0,022	0,041	0,008	0,069	
31	0,006	0,042	0,008		0,047	0,013	0,061		
32	0,014	0,039	0,001		0,048		0,053		
33	0,021		0,0		0,0		0,076		
34	0,032		0,016		0,009		0,046		
35	0,026		0,015		0,014		0,043		
36	0,044				0,048				
37	0,036				0,029				
38	0,021								
39	0,042								
40	0,031								

Fortsetzung

Tabelle 3:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
41	0,046								
42	0,041								
43	0,024								
M	0,026	0,034	0,000	0,026	0,030	0,025	0,037	0,047	0,036
UK	0,021	0,028	0,000	0,014	0,023	0,019	0,031	0,041	0,028
OK	0,032	0,037	0,001	0,031	0,035	0,034	0,043	0,055	0,043

Tabelle 4:

Einzelergebnisse der ICDH-Bestimmung (in mU/ml) mit Angabe des Medians und seines Konfidenzbereiches (UK = untere Konfidenzgrenze, OK = obere Konfidenzgrenze).

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
1	19	19	24	48	10	11	9	4	2
2	6	8	17	38	38	13	9	4	12
3	45	17	11	41	12	13	4	4	8
4	38	15	19	21	17	36	13	2	9
5	4	4	2	8	21	38	13	6	8
6	41	18	49	4	15	19	8	11	2
7	17	11	86	4	24	25	24	11	2
8	11	13	15	2	19	13	6	9	4
9	19	11	40	15	26	19	9	9	15
10	6	17	8	19	26	94	4	15	4
11	11	13	32	24	26	56	19	19	13
12	11	13	36	24	21	13	13	6	3

Fortsetzung

Tabelle 4:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
13	17	15	30	24	21	5	20	11	2
14	26	26	36	21	36	9	11	9	2
15	4	13	21	36	26	38	9	21	9
16	19	28	28	19	28	19	13	4	17
17	2	17	6	19	24	16	9	9	1
18	6	42	13	21	19	21	9	2	8
19	4	43	43	8	4	45	56	77	13
20	8	24	70	11	9	15	4	40	6
21	6	21	13	23	9	26	40	24	15
22	38	4		36	30	71	11	32	6
23	6	0		19	23	28	4	30	4
24	9	79		6	13	40	8	36	11
25	23	24		17	28	22	8	38	9

Fortsetzung

Tabelle 4:

Tier	0/0	1/100	12/100	36/100	72/100	1/250	12/250	36/250	72/250
26	8	17		6	34	60	6	26	4
27	9	23		17	8	7	15	36	4
28	11	96		9	8	11	40	81	4
29	17	15		9	8	2	19	79	2
30	9	32		9	24	26	6	53	8
31	13				15	24			2
32	2				8				
33	2				11				
34	8				6				
35	62				11				
M	11,00	17,00	24,00	19,00	19,00	21,00	9,00	13,00	6,00
UK	8,00	13,00	13,00	9,00	12,00	13,00	8,00	9,00	4,00
OK	17,00	23,00	36,00	21,00	24,00	28,00	13,00	30.00	9,00

Tabelle 5:

Ergebnisse der statistischen Berechnungen für Citrat

Gruppe	n	$\bar{x}$	s	$S_{\bar{x}}$	M	UK	OK
0/0	45	0,066	0,131	0,020	0,000	0,000	0,000
1/100	33	0,026	0,035	0,006	0,000	0,000	0,040
12/100	35	0,021	0,048	0,008	0,000	0,000	0,000
36/100	33	0,043	0,085	0,015	0,000	0,000	0,020
72/100	41	0,057	0,108	0,017	0,000	0,000	0,040
1/250	32	0,028	0,044	0,008	0,000	0,000	0,040
12/250	37	0,109	0,164	0,027	0,040	0,020	0,121
36/250	31	0,097	0,151	0,027	0,020	0,000	0,101
72/250	35	0,055	0,085	0,014	0,000	0,000	0,051

Tabelle 6:

Ergebnisse der statistischen Berechnungen für Isocitrat

Gruppe	n	$\bar{x}$	s	$S_{\bar{x}}$	M	UK	OK
0/0	40	5,04	1,25	0,20	4,76	4,46	5,28
1/100	33	4,06	1,05	0,18	4,35	4,03	4,55
12/100	34	5,09	0,95	0,16	5,09	4,48	5,50
36/100	33	5,20	2,08	0,36	5,79	4,90	6,33
72/100	41	4,66	1,88	0,29	5,28	3,50	5,63
1/250	30	4,31	0,51	0,09	4,38	3,96	4,55
12/250	37	5,06	0,95	0,16	5,05	4,63	5,51
36/250	31	4,82	1,03	0,18	5,06	4,56	5,31
72/250	31	5,20	1,17	0,21	5,16	4,84	5,66

Tabelle 7:

Ergebnisse der statistischen Berechnungen für alpha-Ketoglutarat

Gruppe	n	$\bar{x}$	s	$S_{\bar{x}}$	M	UK	OK
0/0	43	0,028	0,014	0,002	0,026	0,021	0,032
1/100	32	0,033	0,009	0,002	0,034	0,028	0,037
12/100	35	0,006	0,011	0,002	0,000	0,000	0,001
36/100	30	0,025	0,015	0,003	0,026	0,014	0,031
72/100	37	0,031	0,013	0,002	0,030	0,023	0,035
1/250	31	0,025	0,013	0,002	0,025	0,019	0,034
12/250	35	0,037	0,016	0,003	0,037	0,031	0,043
36/250	30	0,049	0,015	0,003	0,047	0,041	0,055
72/100	27	0,034	0,014	0,003	0,036	0,028	0,043

Tabelle 8:

Ergebnisse der statistischen Berechnungen für die ICDH

Gruppe	n	$\bar{x}$	s	$S_{\bar{x}}$	M	UK	OK
0/0	35	15	14	2	11	8	17
1/100	30	23	20	4	17	13	23
12/100	21	29	21	5	24	13	36
36/100	30	19	12	2	19	9	21
72/100	35	19	9	2	19	12	24
1/250	31	27	21	4	21	13	28
12/250	30	14	12	2	9	8	13
36/250	30	24	23	4	13	9	30
72/250	31	7	5	1	6	4	9

Tabelle 9:

Ergebnisse des U-Testes für Citrat mit Signifikanzangaben

Vergleich d. Gruppen	U	Z	P
0/0 : 1/100	728,500	-0,160	> 0,5
0/0 : 12/100	679,500	1,275	0,2-0,3
0/0 : 36/100	706,500	0,429	> 0,5
0/0 : 72/100	857,500	-0,632	> 0,5
0/0 : 1/250	696,000	0,288	> 0,5
0/0 : 12/250	592,000	-2,397	0,01-0,02
0/0 : 36/250	569,500	-1,495	0,1-0,2
0/0 : 72/250	736,000	-0,564	> 0,5
1/100 : 1/250	506,500	0,316	> 0,5
12/100 : 12/250	342,500	-3,723	0,0001-0,001
36/100 : 36/250	389,000	-1,816	0,06-0,07
72/100 : 72/250	708,500	-0,102	> 0,5

Tabelle 10:

Ergebnisse des U-Tests für Isocitrat mit Signifikanzangaben

Vergleich d. Gruppen:	U	Z	P
0/0 : 1/100	399,000	2,893	0,001-0,005
0/0 : 12/100	626,000	-0,586	> 0,5
0/0 : 36/100	512,500	-1,635	0,1-0,2
0/0 : 72/100	786,000	0,321	> 0,5
0/0 : 1/250	376,500	2,653	0,005-0,01
0/0 : 12/250	690,500	-0,505	> 0,5
0/0 : 36/250	611,000	-0,104	> 0,5
0/0 : 72/250	505,500	-1,328	0,1-0,2
1/100 : 1/250	476,500	-0,255	> 0,5
12/100 : 12/250	618,000	-0,127	> 0,5
36/100 : 36/250	350,500	2,163	0,03-0,04
72/100 : 72/250	586,000	-0,563	> 0,5

Tabelle 11:

Ergebnisse des U-Tests für alpha-Ketoglutarat mit Signifikanzangaben

Vergleich d. Gruppen:	U	Z	P
0/0 : 1/100	485,500	-2,171	0,025-0,03
0/0 : 12/100	151,000	6,123	<0,000001
0/0 : 36/100	551,500	1,049	0,2-0,3
0/0 : 72/100	687,000	-1,048	0,2-0,3
0/0 : 1/250	612,500	0,592	>0,5
0/0 : 12/250	504,000	-2,498	0,01-0,02
0/0 : 36/250	194,000	-5.059	<0,000001
0/0 : 72/250	414,500	-2,004	0,04-0,05
1/100 : 1/250	305,500	2,623	0,005-0,01
12/100 : 12/250	70,500	-6,483	<0,000001
36/100 : 36/250	105,500	-5,095	<0,000001
72/100 : 72/250	435,500	-0,871	0,3-0,4

Tabelle 12:

Ergebnisse des U-Tests für die ICDH mit Signifikanzangaben

Vergleich d. Gruppen:	U	Z	P
0/0 : 1/100	353,000	-2,268	0,02-0,025
0/0 : 12/100	202,500	-2,798	0,005-0,01
0/0 : 36/100	400,000	-1,649	0,09-0,1
0/0 : 72/100	414,500	-2,330	0,01-0,02
0/0 : 1/250	305,000	-3,056	0,001-0,005
0/0 : 12/250	522,00	-0,040	> 0,5
0/0 : 36/250	436,000	-1,175	0,2-0,3
0/0 : 72/250	304,500	3,072	0,001-0,005
1/100 : 1/250	396,000	-0,997	0,3-0,4
12/100 : 12/250	156,000	3,051	0,001-0,005
36/100 : 36/250	444,500	-0,082	> 0,5
72/100 : 72/250	133,000	5,276	< 0,000001

7.2. Literaturverzeichnis

(1) ALLGÖWER, M. und J. SIEGRIST: Verbrennungen - Pathophysiologie, Pathologie, Klinik, Therapie. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957

(2) ALLISON, S.P., P. HINTON and M.J. CHAMBERLAIN: Intravenous glucose-tolerance, insulin and free-fatty-acid-levels in burned patients. Lancet 1968 II, 1113-1116 (1968)

(3) ARNEY, G.K., E. PEARSON and A.B. SUTHERLAND: Burn stress pseudodiabetes. Ann. Surg. 152, 77-90 (1960)

(4) ARTURSON, G.: Pathophysiological aspects of the burn-syndrome. Acta chir. scand. Suppl. 274 (1961)

(5) ARTURSON, G.: Quantitative changes in capillary filtration, diffusion and permeability in experimental burns. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns - 2nd intern. Congress, Edinburgh 1965 pp70-78 Edinburgh, London: Livingstone 1966

(6) ASHBY, M.M., F. HEATH and H.B. STONER: A quantitative study of carbohydrate-metabolism in the normal and injured rat. J. Physiol. (Lond.) 179, 193-237 (1965)

(7) BÄSSLER, K.H. und H. BRINKROLF: Die Rolle von Oxalacetat bei der gesteigerten Ketogenese

und beim antiketogenen Effekt.
Z. ges. exp. Med. 156, 52-60 (1971)

(8) BARTON, R.N.: Ketone body metabolism after trauma
In: PORTER, R. and J. KNIGHT: Energy metabolism in trauma - A Ciba-Foundation-Symposium, pp173-182 London: Churchill 1970

(9) BAUE, A.E.: Shock and metabolism
Surg. Gynec. Obstet. 134, 276-280 (1972)

(10) BAUER, F.E.: Untersuchungen des Fettstoffwechsels nach experimenteller Verbrennung.
med. Diss. Tübingen [in Vorbereitung]

(11) BERGMEYER, H.U. und K. GAWEHN: Methoden der enzymatischen Analyse.
3. Aufl. Weinheim/Bergstrasse: Verlag Chemie 1974

(12) BERK, J.L., J.F. HAGEN, W.H. BEYER and M.J. GERBER: Hypoglycemia of shock.
Ann. Surg. 171, 400-408 (1970)

(13) BIRKE, G., S.O. LILJEDAHL and L. TROELL: Studies on burns I-III Acta chir. scand.
Suppl. 228:1, (1957)

(14) BIRKE, G., L.A. CARLSON and S.O. LILJEDAHL: Plasma lipids and lipoproteins in burns.
In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns - 2nd intern. Congress, Edinburgh 1965 pp78-86
Edinburgh, London: Livingstone 1966

(15) BIRKE, G., L.A. CARLSON and S.O. LILJEDAHL: Lipid metabolism and trauma. III: Plasma lipids and lipoproteins in burns.
Acta med. scand. 178, 337-350 (1965)

(16) BIRKE, G., H. DUNER, S.O. LILJEDAHL, B. PERNOW, L.D. PLANTIN and L. TROELL: Histamin, catechol amines and adrenocortical steroids.
Acta chir. scand. 114, 87-98 (1957)

(17) BLOOM, W. L.: Changes in blood ketones during hemorrhage and shock in the rat.
Metabolism 10, 171-173 (1961)

(18) BORTZ, W.M. and F. LYNEN: The inhibition of acetyl-CoA-carboxylase by long chain acyl-CoA derivates.
Biochem. Z. 337, 505-509 (1963)

(19) BORYSENKO, A.O.: Influences of galascorbin on carbohydrate phosphorous metabolism in experimental burns.
Ukr. Biokhirw. Zh. 44,3, 379-381 (1972)

(20) BRÅNEMARK, P.J.: Pathophysiologie der Mikrozirkulation im Schock und ihre Beziehungen zu metabolischen Veränderungen.
In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STRAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie - internat. Symposium, Freiburg i.B. 1969
S. 33 - 43
Stuttgart, New-York: Schattauer 1970

(21) BRÅNEMARK, P.J., U. BREINE, M. JOSCHI and B. URBASCHEK: Microvascular pathophysiologie of burned tissue.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 150, 474-494 (1968)

(22) BREMER, J. and A.B. WOITEZAK: Factors controlling the rate of fatty acid beta-oxidation in rat-liver mitochondria.
Biochim. biophys. Acta (Amst) 280, 515-530 (1972)

(23) BRUCKER, H.: Verhalten von Lactat, Pyruvat und der Harnsäure nach tierexperimenteller Verbrennung bei 100° C und 250° C.
med. Diss. Tübingen 1976

(24) BUDDECKE, E.: Grundriss der Biochemie.
2. Aufl. Berlin: de Gruyter 1971

(25) BUSE, M.G., A.H. JOHNSON, D. KUPERMINC and J. BUSE: Effect of alpha-adrenergic blockade on insulin secretion in man.
Metabolism 19, 219-225 (1970)

(26) CALDWELL, F.T.: Changes in energy metabolism during recovery from injury.
In: PORTER, R. and J. KNIGHT: Energy metabolism in trauma - A Ciba Foundation Symposium pp 23-38
London: Churchill 1970

(27) CALDWELL, F.T., L.Z. OSTERHOLM, N.D. SOWER and C.A. MOYER: Metabolic response to thermal

trauma of normal and thyreoprivic rats at three environmental temperatures.
Ann. Surg. 150, 976-988 (1959)

(28) CAMPBELL, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Stuttgart: Thieme 1971

(29) COPE, O., J.B. GRAHAM, F.D. MOORE and M.R. BALL: The nature of the shift of plasma proteins to the extravascular space following thermal trauma.
Ann. Surg. 128, 1041-1055 (1948)

(30) COPE, O., G.L. NARDI, M. QUIJANO, R.L. ROVIT, J.B. STANBURY and A.WIGHT: Metabolic rate and thyroid function following acute thermal trauma in man.
Ann. Surg. 137, 165-174 (1953)

(31) CURRERI, P.W., K.ENTRENIUS and B.A.PRUITT: A study of coagulation factors in the thermally injured patient.
In: MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONIČKOVÁ: Research in burns - 3rd intern. Congress Praha 1970 pp 594 -596
Bern, Stuttgart, Wien: H. HUBER publishers 1971

(32) CUTHBERTSON, D.P.: Modern review of the disturbed metabolism consequent on thermal burning.
J. roy. Coll. Surg. Edinb. 15, 239-249 (1970)

(33) DAVIES, J.W.L. and S.O. LILJEDAHL: Protein catabolism

and energy utilisation in burned patients treated at different environmental temperatures.
In: PORTER, R. and J. KNIGHT: Energy metabolism in trauma - A Ciba Foundation Symposium pp59-76
London: Churchill 1970

(34) DOLEČEK, R. and W. MAHAFFEY: The uncoupling phenomenon and metabolic blocks after burns.
Acta Chir. plast. (Praha) 12,4,217-222 (1970)

(35) DOLEČEK, R., R. ENDYRAS and J. KALINA: The metabolic response after burns: Therapeutic implications.
In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns - 2nd intern. Congress Edinburgh 1965 pp120-131
Edinburgh, London: Livingstone 1966

(36) DOLEČEK, R., M. BUSE and D. KUPERMINC: Insulin and growth hormone levels in plasma of patients with burns.
Čas. Lék. čes. 108, 1520-1521 (1969)

(37) DOLEČEK, R., D. BURYSKOVA, M. BUSE, Z. KONIKOVÁ, D. KUPERMINC, W. MAHAFFEY and M. ZAVADA: Metabolic and morphologic response after burns: Impairement of energy metabolism and therapeutic possibilities.
In: MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONIKOVÁ: Research in Burns - 3rd intern. Congress

Praha 1970 pp535-542
Bern, Stuttgart, Wien: H. HUBER publishers 1971

(38) DOMRES, B.:Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach experimentellen Verbrennungen. Habilitationsschrift Tübingen [in Vorbereitung]

(39) DOMRES, B.: Veränderungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels nach Verbrennungen.
Vortrag im Rahmen "Wissenschaftliche Veranstaltungen der medizinischen Fachbereiche" am 17.1.75
Aus der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor Prof. Dr. L. Koslowski
[vervielfältigtes Manuskript]

(40) DOMRES, B., W. HELLER, L. KOSLOWSKI, G. LÄCHELT, E. BEGLAU and R. HETTICH: The changes of carbohydrate metabolism after experimental burning.
4. Congress International De Quemaduras, Buenos Aires, Argentinia 16.-21.9.1974
[vervielfältigtes Manuskript]

(41) ENGEL, F.L.: The signifikance of the metabolic changes during shock.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 55, 381-393 (1952)

(42) ENGEL, F.L., M. G. WINTON and C.N.H. LONG: Biochemical studies on shock: I. Metabolism

of amino acids and carbohydrates during hemorrhagic shock in the rat.
J. exp. Med. 77, 397-410 (1943)

(43) EVANS, A.J.: General management of severe burns.
In: LORTHIOIR, J.: Physiopathologie et traitement des brûlures. pp24-57
Bruxelles: Presses Académiques Européennes 1964

(44) EVANS, E.J. and W.J. BUTTERFIELD: The stress response in the severely burned.
Ann. Surg. 134, 588-611 (1951)

(45) FOX, CH.L.: Betrachtungen über den Schock bei Verbrennungen.
In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STRAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie - intern. Symposium, Freiburg i.B. 1969
S. 247-260
Stuttgart, New-York: Schattauer 1970

(46) GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie.
Berlin, Heidelberg, New-York: Springer 1972

(47) GARLAND, P. B.: Controll of citrate synthesis in mitochondria.
In: GOODWIN, T.W.: The metabolic roles of citrate - Biochemical Society Symposium No 27, 1967 pp41-60
London, New-York: Academic Press 1968

(48) GOODALL, M. C., C. STONE and B.W. HAYNES: Urinary

output of adrenaline and noradrenaline in severe thermal burns.
Ann. Surg. 145, 479-487 (1957)

(49) GUEST, M.M. and T.P. BOND: Release of thromboplastin after thermal injury.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 150, 528-536 (1968)

(50) HARRISON, H.N., S.TROCK, B.S. EPSTEIN, E. LOWENSTEIN, Y. VILLAREAL and A.D. MASON: Changes in lactat, pyruvate and excess lactate in burns patients with hypoxemia and breathing 100% oxygen.
In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns 2nd intern. Congress Edinburgh 1965 pp165-177
Edinburgh, London: Livingstone 1966

(51) HEATH, D.F. and C.J. THRELFALL: The interaction of glycolysis, gluconeogenesis and the tricarboxylic acid cycle in rat liver in vivo.
Biochem. J. 110, 337-362 (1968)

(52) HINTON, P.: Biochemical changes in burned patients.
Postgrad. med. J. 48, 144-147 (1972)

(53) HINTON, P., S.P. ALLISON, S. LITTLEJOHN and J. LLOYD: Insulin and glucose to reduce catabolic response to injury in burned patients.
Lancet 1971 I, 767-769 (1971)

(54) HÜBNER, G., CH. VOSS und N. HARTMANN: Zur Physiologie und Pathophysiologie der Ketonkörper.

1. Mitteilung: Bildung der Ketonkörper, ihre Rolle im Stoffwechsel, sowie Methoden zu ihrer Bestimmung.
Z. ges. inn. Med. 29,2, 45-51 (1974)

(55) KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
8. Aufl. Stuttgart: Thieme 1972

(56) KINNEY, J.M., C.L. LONGAND and J.H. DUKE: Carbohydrate and nitrogen metabolism after injury.
In: PORTER, R. and J. KNIGHT: Energy metabolism in trauma - A Ciba Foundation Symposium pp103-126
London: Churchill 1970

(57) KOHN, J.: Serum Proteins in burns with special references to C-reactive protein.
In: Lorthioir, J.: Physiopathologie et traitement des brûlures. pp296-307
Bruxelles: Presses Académiques Européennes 1964

(58) KOLB, E. und J. ECKART: Das Verhalten des Lactat-Pyruvatspiegels und des Excesslactats bei Störungen des Säure-Basen Gleichgewichts.
In: FEURSTEIN: Die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes. S. 93-99
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1969

(59) KOSLOWSKI, L.: Autolyse-Krankheiten in der Chirurgie.
Stuttgart, Thieme 1959

(60) KOSLOWSKI, L.: Zur Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung schwerer Verbrennungen - neuere Einsicht und Erfahrungen.

Chirurg 41, 385-390 (1970)

(61) KOSLOWSKI, L.: Die Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit im Lichte neuer Forschungsergebnisse.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 329, 880-888 (1971)

(62) KOSLOWSKI, L., R. HETTICH and W. OTTEN: The influence of fibrinolysin in wound healing and skin loss after burns.
In: MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONIČKOVÁ: Research in burns - 3rd intern. Congress Praha 1970 pp 632-636
Bern, Stuttgart, Wien: H. HUBER Publishers 1971

(63) KREBS, H.A., T. GASCOYNE and B.M. NOTTON: Generation of extramitochondrial reducing power in gluconeogenesis.
Biochem. J. 102,275-282 (1967)

(64) KUHNLE, P.: Die Substrate des Zitronensäurezyklus bei ACD- und CPD-stabilisierten Vollblutkonserven als Parameter für die Alterung der Konserve.
med. Diss. Tübingen 1976

(65) KUKRAL, J. C. and W.C. SHOEMAKER: The metabolic sequelace of burn trauma.
Surg. Clin. N. Amer. 50, 1211-1216 (1970)

(66) LAING, J. and G.M.G. BARTON: Serum enzyme levels in burned patients.

In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON:
Research in burns - 2nd intern. Congress
Edinburgh 1965 pp 98-103
Edinburgh, London: Livingstone 1966

(67) LEHNINGER, A.L.: The mitochondrion.
New-York, Amsterdam: W.A. Benjamin inc. 1965

(68) LEHNINGER, A.L.: Biochemie.
Weinheim/Bergstrasse: Verlag Chemie 1975

(69) LEIGHT, G. and C.E. JONSSON: Oxygen consumption in skin of experimentally burned rats.
Scand. J. plast. reconstr. Surg. 3, 23-26 (1969)

(70) LOEW, D. und K. MENG: Blutchemische Veränderungen und Mortalität beim standardisierten Verbrühungsschock der Ratte.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 335, 321-330 (1974)

(71) LUENI, C.B., M. ALLGÖWER, V. EPPENBERGER, E. STÄDTLER and G.A. SCHÖNENBERGER: Physico-chemical characterisation of a toxic lipoprotein produced by heat in mouse skin.
In: MATTER, P., T.L.BARCLAY and Z. KONIČKOVÁ:
Research in burns - 3rd intern. Congress
Praha 1970 pp 471 -474
Bern, Stuttgart, Wien: H. HUBER publishers 1971

(72) MIGONE, L.: Metabolische Aspekte des Schocks.
In: BOCK, K.D.: Schock: Pathogenesis and

therapy. pp 85-104
New-York: Springer 1962

(73) MOYER, C.A.: An assessment of the therapy of burns.
Ann. Surg. 137, 628-638 (1953)

(74) NAHAS, G.G., C.F. POYART and L.TRINER: Acid-base equilibrium changes and metabolic alterations.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 150, 562-576 (1968)

(75) PORTE, D., A.L.GRABER, T. KUZUYA and H. WILLIAMS: The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man.
J. clin. Invest. 45,1, 228-236 (1966)

(76) PRUITT, B.A., W.T. TUMBUSCH, A.D. MASON and E. PEARSON: Mortality in 1100 consecutive burns treated in a burns unit.
Ann. Surg. 159, 396-401 (1964)

(77) PSCHYREMBEL, W.: Klinisches Wörterbuch.
Aufl. 185-250 Berlin: de Gruyter 1969

(78) RAMIREZ, A.T. C.T. TAMONDONG, A.N.L. DEL CASTILLO and B.R. DINO: Probit analysis of burn deaths in a developping country.
Sugery 68, 813-816 (1970)

(79) RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie.
4. Aufl. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1966

(80) REICHARD, H., S.O. LILJEDAHL and G. BIRKE: Serum activity of ornithine carbamyl transaminases in severe burns.

Acta chir. scand. 126, 45-52 (1963)

(81) ROBB, H.J.: Dynamics of the microcirculation during a burn.
Arch. Surg. 94, 776-780 (1967)

(82) ROE, C.F.: Evaporative water loss in third degree burns.
In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns - 2nd intern. Congress Edinburgh 1965 pp 178-183
Edinburgh, London: Livingstone 1966

(83) RÖSCH, K.M.: Verhalten von Fumarat, Malat und der Malatdehydrogenase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100° C und 250° C
med. Diss. Tübingen [in Vorbereitung]

(84) RUBNER, M: Über den Einfluss der Körpergrösse auf Stoff- und Kraftwechsel.
Z. Biol. 19, 535-562 (1883)

(85) RUSH, B.F.: Shock and metabolism.
Surg. Gynec, Obstet. 138, 215-217 (1974)

(86) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
1. Aufl. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer 1968

(87) SCHICK, G.: Verhalten von beta-Hydroxybutyrat, Acetacetat und der Serumcholinesterase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100° C und 250° C.
med. Diss. Tübingen 1975

(88) SCHMIDT, K.: Veränderungen der chemischen Zusammensetzung und der molekularen Struktur der Haut unter der Einwirkung thermischer Energie. Vortrag im Rahmen "Wissenschaftliche Veranstaltungen der medizinischen Fachbereiche" am 17.11.1975.
Aus der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor Prof. Dr. L. Koslowski
[vervielfältigtes Manuskript]

(89) SCHÖNBACH, G.: Mikrozirkulatorische Veränderungen bei verschiedenen Schockformen.
In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STRAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Intern. Symposium, Freiburg i.Br. 1969
S. 67-74
Stuttgart, New-York: Schattauer 1970

(90) SCHOENENBERGER, G. A. und K. STÄDTLER: Verbrennungskrankheit - Toxinwirkung oder Infektionsfolge?
Chirurg 45, 20-28 (1974)

(91) SCHULTIS, K.: Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata.
Habilitationsschrift Giessen 1970

(92) SCHUMER, W.D.: Localisation of the energy pathway block in shock
Surgery 64, 55-59 (1968)

(93) SCHUMER, W. and J.C. KUKRAL: Metabolism of shock.

Surgery 63, 630-636 (1968)

(94) SCHUMER, W. and R. SPERLING: Shock and its effect on the cell.
J. Amer. med. Ass. 205, 215-219 (1968)

(95) SHESTERNIA, N.A.: 11-Oxycorticosteroids in peripheral blood of patients with thermic burns.
Acta Chir. plast. (Praha) 12,4, 209-216 (1970)

(96) SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie.
2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1973

(97) SOMMERKAMP, H.: Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes im Schock.
In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STRAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Intern. Symposium, Freiburg i.Br. 1969
S. 207-213
Stuttgart, New-York: Schattauer 1970

(98) SRERE, P.A.: Studies on purified citrate-enzymes: Metabolic interpretations.
In: GOODWIN, T.W.: The metabolic roles of citrate - Biochemical Society Symposium No 27 1967 pp 11-21
London, New-York: Academic Press 1968

(99) STONER, H.B.: Energy metabolism after injury.
In: WALLACE, A.B. and A. W. WILKINSON: Research in burns - 2nd intern. Congress Edinburgh 1965 pp 159-164
Edinburgh, London: Livingstone 1966

(100) STONER, H.B.: Mechanism of body temperature changes after burns and other injuries. Ann. N. Y. Acad. Sci. 150, 723-737 (1968)

(101) STONER, H.B.: The acute effects of trauma on heat production.
In: PORTER, R. and J. KNIGHT: Energy metabolism in trauma - A Ciba Foundation Symposium pp 1-7
London: Churchill 1970

(102) STREMMEL, W.: Zur Pathogenese der Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung nach operativen Eingriffen.
Infusionstherapie 4, 294-304 (1973/74)

(103)THRELFALL, C.J.: Intermediary carbohydrate metabolism in injured rat liver in relation to heat production.
In: PORTER, R. and J. KNIGHT: Energy metabolism in trauma - A Ciba Foundation Symposium pp 127-144
London: Churchill 1970

(104) ULMER, W.T., J. REHN, B. RASCHE und F. MÜLLER: Entwicklung, Ursache und Bedeutung der hypoxischen Stoffwechsellage bei Verbrennung.
Klin. Wschr. 46, 945-953 (1968)

(105) VERAGUT, U.P.: Metabolische Veränderungen im Schock.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77, 1239-1243 (1971)

(106) WEIL, M.H. und A.A. AFIFI: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Lactat und Pyruvat als Indikatoren für den Schweregrad des akuten Kreislaufversagens (Schock). In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STRAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Intern. Symposium, Freiburg i.Br. 1969 S. 147-157 Stuttgart, New-York: Schattauer 1970

(107) WIELAND, O. and L. WEISS: Inhibition of citrate-synthese by palmityl-coenzyme A. Biochem. biophys. Res. Commun. 13, 26-31 (1963)

(108) WIELAND, O., F. MATSCHINSKY, G. LÖFFLER, und U. MÜLLER: Die Abhängigkeit der Ketonkörperbildung der Leber vom DPNH-Spiegel. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 53, 412-414 (1961)

(109) WILLIAMSON, D.H., P. LUND and H.A. KREBS: The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. Biochem. J. 103, 514-527 (1967)

(110) WILMORE, D.W., C.A. LINDSEY, J.A.MOYLAN, G.P. FALOONA, B.A. PRUIT and R.H. UNGER: Hyperglucagonaemia after burns. Lancet 1974 I, 73-75 (1974)

(111) WISE, L., H.W. MARGRAF and W.F. BALLINGER: Adrenal cortical function in severe burns.
Arch. Surg. 105, 213-220 (1972)

(112) ZAETS, T.L. and J.M. NOSOVA: Enzyme activity in the organs of animals with burn shock.
Bull. exp. Biol. Med. 75, 1179-1180 (1973)

(113) ZAWACKI, B.F., K.W. SPITZER, A.D. MASON and L.A. JOHNS: Does increased evaporative waterloss cause hypermetabolism in burned patients?
Ann. Surg. 171, 236-240 (1970)

(114) ZIEGLER, Ch. und G. DRESSLER: Die Pathophysiologie und Pathobiochemie der Verbrennungskrankheit.
Z. ärztl. Fortbild. 65,2, 62-67 (1971)

(115) ZIMMERMANN, W.E.: Intravascular aggregation and slowing down of the blood circulation in the capillary network in severe burns and its importance during shock.
In: LORTHIOIR, J.: Physiopathologie et traitement des brûlures. pp 430-435
Bruxelles: Presses Académiques Européennes (1964)

(116) ZIMMERMANN, W.E.: Acidosis in severe burns.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 150, 584-603 (1968)

L E B E N S L A U F

Am 3. November 1952 wurde ich, Beate Pollert, als Tochter des Diplomvolkswirts Dr. Helmut Pollert und dessen Ehefrau Renate Pollert, geb. Frank, in Stuttgart geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Grundschule in Stuttgart-Vaihingen.

Im Frühjahr 1963 trat ich in das Fanny-Leicht-Gymnasium in Stuttgart-Vaihingen ein, an dem ich im Juni 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Das Schuljahr 1969/1970 verbrachte ich in den USA. Ich besuchte dort die East-Grand-Rapids-High-School in Grand Rapids, Michigan.

Im Wintersemester 1971/1972 begann ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Dort bestand ich im Herbst 1972 das Vorphysikum und im Herbst 1973 das Physikum. Die drei Teile der ärztlichen Prüfung legte ich im August 1974, im August 1976 und am 3./4. bzw. 13. Oktober 1977 ab.